

Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Lutwin BECK

ZUR BEDEUTUNG
DER SOGENANNTEN
RISIKOFAKTOREN
BEI DER
ENTWICKLUNG DES
MAMMAKARZINOMS

Dissertation

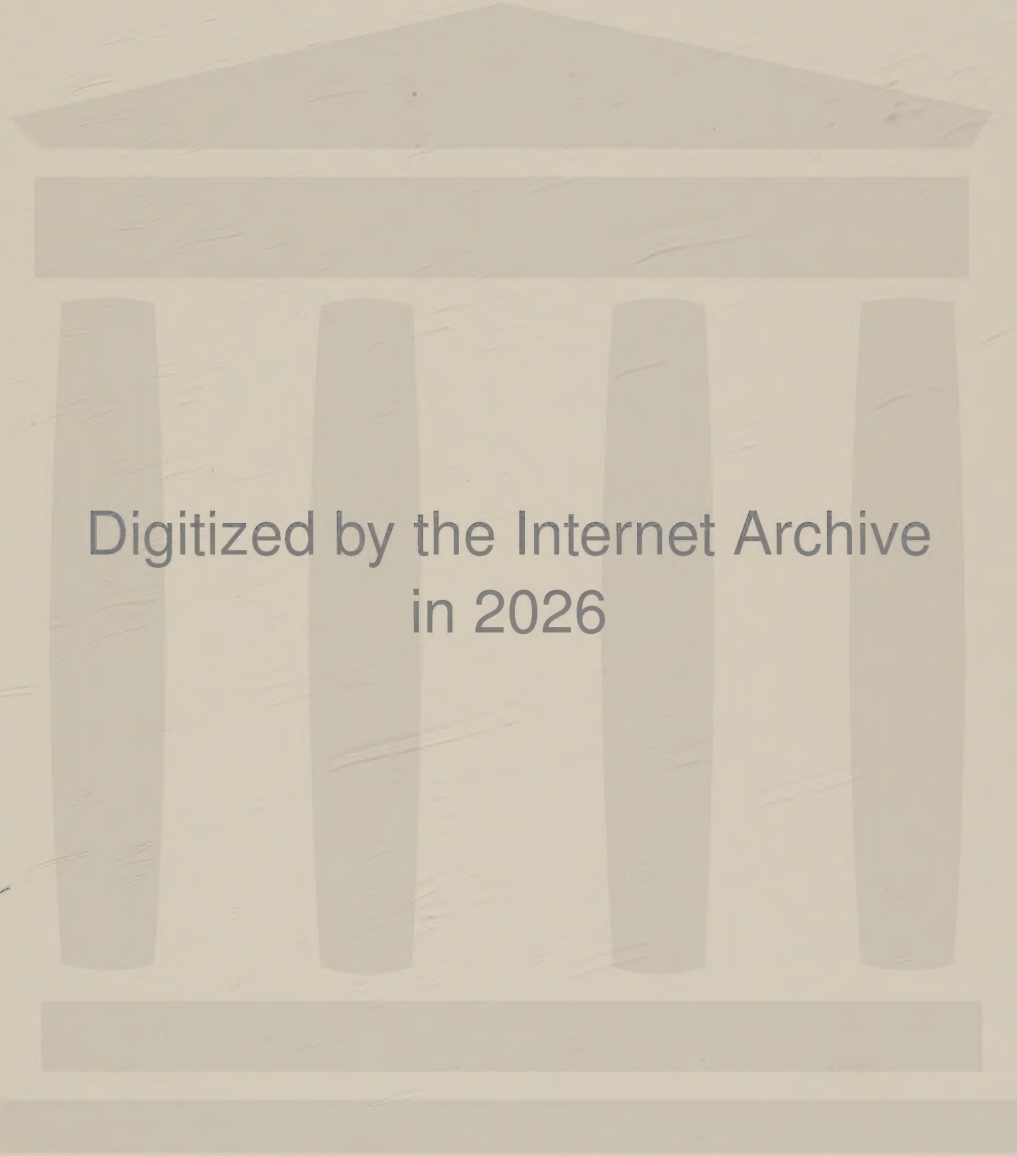
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

1983

Stefan TYMIEC





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548808_0050

Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Lutwin BECK

ZUR BEDEUTUNG DER SOGENANTEN RISIKOFAKTOREN
BEI DER ENTWICKLUNG DES MAMMAKARZINOMS

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Stefan TYMIEC

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf (1984)

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. med. A. HOPF

Referent
gez.: Prof. Dr. med. H. G. BENDER

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. med. W. D. SCHOPPE

Danksagung

Allen, die am Gelingen der Arbeit beteiligt waren, möchte ich an dieser Stelle vielmals danken.

Herrn Prof. Dr. med. Lutwin BECK sei für die Überlassung des Themas an erster Stelle gedankt.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans Georg BENDER für die großzügige Unterstützung und die wertvollen Anregungen. Durch das entgegengebrachte Verständnis und ständige Diskussionsbereitschaft stand er mir mit Rat und Tat bei und führte die mühevollen Korrekturarbeiten durch.

Herrn Dr. med. Hans-Georg Schnürch gebührt mein Dank für seine energische Mitarbeit beim Lesen, der Überarbeitung und der Korrektur des Rohmanuskriptes.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	1
Darstellung der Literatur	3
1. Körpereigene unbeeinflussbare mögliche Risikofaktoren	3
1.1 Geschlecht und Alter	3
1.2 Einfluß von Menarche und Menopause	4
1.2.1 Menarche	4
1.2.2 Menopause	4
1.3 Genetische Merkmale	8
1.3.1 Blutgruppe und Rhesusfaktor	8
1.3.2 HL-A-System	9
1.3.3 Cerumen (Ohrenschmalz)	10
1.3.4 Anthropometrische Vergleiche	10
1.4 Immunologische Faktoren	11
1.5 Familiäre Brustkrebsbelastungen	12
1.5.1 Stammbaumstudien	15
1.5.2 Zwillingsstudien	19
1.6 Mögliche Zusammenhänge mit anderen Erkrankungen	21
1.6.1 Diabetes mellitus und Hypertonie	21
1.6.2 Schilddrüsenerkrankungen und thyreostatische Therapie	22
1.6.3 Vorgangegangenes kontralaterales Mammakarzinom	25
1.6.4 Mögliche Beziehungen zu anderen Brustdrüsenerkrankungen	25

	Seite
2.	Endogene Hormone und andere Substrate 29
	Einleitung 29
	Regulation der Entwicklung und Funktion der Brustdrüse 29
2.1	Östrogene 31
2.2	Gestagene 33
2.3	Prolaktin 34
2.3.1	Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Prolaktinsekretion 35
2.3.2	Prolaktin-Rezeptoren 37
2.3.3	Prolaktin-Sekretionsverhalten bei Patientinnen mit Brustkrebs 38
2.3.4	Prolaktin-inhibierende Faktoren (PIF) 42
2.3.4.1	Katecholamine 42
2.3.4.2	Ultrakurzer Prolaktin-Feedback 43
2.3.4.3	Pyridoxin 44
2.3.4.4	Bromocriptin 44
2.3.5	Prolaktin-freisetzende Faktoren 45
2.3.5.1	Thyreoidea-stimulierendes Releasing Hormon (TRH) 45
2.3.5.2	Serotonin 45
2.3.5.3	Histamin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) 46
2.3.5.4	Endorphine 46
2.3.5.5	Prostaglandine 46
3.	Körpereigene beeinflussbare mögliche Risikofaktoren 47
3.1	Alter bei der ersten Entbindung 47

	Seite
3.2	Anzahl der Schwangerschaften 49
3.3	Stillgeschäft 50
3.4	Kastration 51
3.5	Strahlenexposition 51
4.	Individuelle Umweltfaktoren 57
4.1	Ernährung 57
4.2	Streß 59
4.3	Mechanisches Trauma 60
4.4	Medikamente 61
4.4.1	Östrogene 61
4.4.2	Reserpin 66
4.4.3	Digitalis 68
4.4.4	Psychopharmaka 68
4.4.5	L-Dopa 69
4.4.6	Sonstige 69
5.	Soziologische Faktoren 71
5.1	Geographie 71
5.2	Sozioökonomischer Status 83
5.3	Familienstand 86
6.	Diskussion und Schlußfolgerungen 89
7.	Zusammenfassung 93
8.	Literaturverzeichnis 95



EINLEITUNG

Die Abgrenzung von sogenannten Risikofaktoren für die Entstehung und von Einflußfaktoren auf die weitere Entwicklung von onkologischen Krankheitsbildern spielt für die Beantwortung folgender Fragen eine bedeutsame Rolle:

1. Lassen sich sogenannte Risikofaktoren definieren, die Hinweise zu ihrer Entstehung geben, die präventiv wirksam zu modifizieren sind?
2. Lassen sich Risikogruppen in der Bevölkerung abgrenzen, durch deren engmaschige Kontrolle sich bei entsprechenden diagnostischen Möglichkeiten eine Vorverlagerung der Krankheitserkennung in ein prognostisch günstigeres Stadium erzielen ließe, damit sich eine Verbesserung der Individualprognose und letztlich auch eine Abnahme der gesamten Mortalität und Morbidität dieser Erkrankung in der Gesamtbevölkerung ergeben würde?

Speziell für das Mammakarzinom haben Aussagen zu diesen Fragen besondere Bedeutung, da diese Erkrankung ein zentrales Problem der heutigen Onkologie darstellt.

Diese besondere Rolle ergibt sich aus der großen Häufigkeit und der derzeitigen ungenügenden Einflußmöglichkeiten durch die zur Verfügung stehenden Therapie-Modalitäten.

- ✓ Unter diesen Bedingungen wäre eine in die Praxis umsetzbare Definition von Risikomomenten, die Entstehung des Mammakarzinoms und von Einflußfaktoren auf dessen weitere Entwicklung von großer Bedeutung.
-

METHODE

In der vorliegenden Arbeit wird die Literatur zur Bedeutung der einzelnen überprüften möglichen Risikofaktoren im Hinblick auf die Entwicklung und den Verlauf des Mammakarzinoms dargestellt.

Es soll dadurch eine aktuelle Übersicht über Publikationen vermittelt werden, die epidemiologische, experimentelle und klinische Studien über diese Risikofaktoren beinhalten. Es soll nochmals besonders hervorgehoben werden, daß sich die Darstellungen ausschließlich auf das Mammakarzinom und nicht auf die andern möglichen malignen Erkrankungen der Brustdrüse beziehen. Es wird ebenfalls nicht eingegangen auf die besonderen Umstände für die Entwicklung des Mammakarzinoms beim Mann, das nur etwa 1% der gesamten Mammakarzinom-Inzidenz ausmacht.

DARSTELLUNG DER LITERATUR

1. Körpereigene unbeeinflussbare mögliche Risikofaktoren.

1.1 Geschlecht und Alter.

Über 99% der Mammakarzinome treten bei Frauen und weniger als 1% bei Männern auf.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit und das Erkrankungsrisiko zu und erreicht ihren Gipfel mit dem 85. Lebensjahr (BENDER, 1980; HAAGENSEN, 1971; HAAGENSEN et al., 1981; LEIS, Jr., 1971; SEIDMAN, 1972).

Nur etwa 1,5% aller Mammakarzinome treten unterhalb des Alters von 30 Jahren auf. Bei Frauen und Mädchen unter dem 21. Lebensjahr ist der Brustkrebs eine medizinische Rarität (HAAGENSEN, 1971).

Wahrscheinlich auf Grund physiologisch-hormoneller Veränderungen tritt etwa zum Zeitpunkt der Menopause im Alter zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr ein Plateau auf, das später in eine kontinuierlich ansteigende Inzidenzrate übergeht. Aus der angedeuteten zweigipfligen Verteilung der Inzidenz auf einen perimenopausalen und einem im höheren Lebensalter gelegenen Gipfel ist auf zwei pathogenetisch unterschiedlich zu erklärende Mammakarzinom-Formen geschlossen worden (Tab. 1).

1.2 Einfluß von Menarche und Menopause

1.2.1 Menarche

LEVIN, (1964); LILIENFELD, (1956); PAYMASTER et al., (1972), sehen keine Beziehung zwischen dem Menarchenalter und dem Brustkrebsrisiko. Dagegen weisen Studien von BUCALOSSI et al., (1959); WYNDER et al., (1960); KAPLAN et al., (1966); HENDERSON, (1974), darauf hin, daß Frauen mit Brustkrebs ein niedrigeres Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Menarche hatten, als die Vergleichspopulation.

SHAPIRO et al., (1968); STASZEWSKI, (1971); MAC MAHON u. COLE, (1972), zeigen eine klare Beziehung zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Menarche und dem Brustkrebsrisiko.

Eine internationale Gemeinschaftsstudie von sieben Zentren, bei der nicht alle Teilnehmer zum gleichen Ergebnis kamen, zeigte trendweise, daß eine frühe Menarche einen größeren Einfluß auf das Risiko für Frauen unter 45 Jahren hatte. Eine frühe Menarche beeinflußt nur unwesentlich das Brustkrebsrisiko, ihre Bedeutung ist zu gering im Vergleich zu anderen Risikofaktoren; sie kann höchstens eine synergistische Funktion haben oder als Sekundärphänomen wichtigerer grundlegender Faktoren verstanden werden (Tab. 1).

1.2.2 Menopause

Eine deutlichere Beziehung wird zwischen dem Brustkrebsrisiko und dem Alter zum Zeitpunkt der Menopause sichtbar. Bis auf Ausnahmen (LILIENFELD, 1956) konnte bestätigt werden, daß mit späterer Menopause die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, steigt (BUCALOSSI et al., 1959, WYNDER, 1960; PAYMASTER, 1972; HENDERSON et

al., 1974). Berücksichtigt wurden sowohl die natürliche wie auch die künstliche (durch Ovariectomie erzeugte) Menopause. Die künstliche Menopause stellt offensichtlich einen gewissen „Schutzeffekt“ vor Brustkrebs dar, der jahrelang anhalten kann. Ovariectomisierte Frauen aller Altersklassen haben ein niedrigeres Risiko als Frauen mit natürlicher Menopause (TRICHOPOULOS et al., 1972).

Setzt man das relative Risiko für Frauen mit natürlicher Menopause zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr mit 1,0 an, so liegt das Risiko der 45- bis 49-jährigen mit natürlicher Pause bei 0,93, der gleichaltrigen Frauen mit künstlicher Menopause dagegen bei 0,73 (Tab. 1).

Die Hysterektomie ohne Ovariectomie scheint das Erkrankungsrisiko nicht zu verändern. Der „Schutzeffekt“ ist größer bei Frauen, bei denen eine doppelseitige Ovariectomie durchgeführt wurde. Eine unilaterale Ovariectomie oder eine Menopause durch Bestrahlung des Beckens hat ein höheres Erkrankungsrisiko als eine doppelseitige Ovariectomie zur Folge (HIRAYAMA et al., 1962; FEINLEIB, 1968). Hier spielen die partiellen Restfunktionen der Ovarien wahrscheinlich eine Rolle.

Die Gesamtdauer der menstruellen Aktivität, d. h. der Zeitraum von der Menarche bis zur Menopause, wobei die Phasen der Schwangerschaft und Laktation ausgenommen werden, beeinflusst das Risiko folgendermaßen:

Risikogruppen		Relatives Risiko	Quelle
Geschlechtsverteilung		99% Frauen 1% Männer	HAAGENSEN et al., 1981 STOLL, B. A., 1976
Alter	Zunehmendes Alter sowie Frauen in höherem Lebensalter	Zunehmendes Risiko	BENDER et al., 1980 STOLL, P., 1974 HOEFFKEN, W. u. LANYI, M., 1973 THOMSEN et al., 1981 LEIS, H. P., Jr., 1971 SEIDMAN, H., 1972
Frauen mit früher Menarche und/oder später Menopause		2,0 bzw. „erhöhtes Risiko“	HAAGENSEN et al., 1981 THOMSEN et al., 1981 STAVRAKY et al., 1974 TRICHOPOULOS et al., 1972 STASZEWSKI, J., 1971 FEINLEIB, M., 1968
Relatives Risiko*	< 35	0,73 - 1,0	TRICHOPOULOS et al., 1972 HAAGENSEN et al., 1981 (zit.): — LANE-CLAYPON (Brit.) 1926 — WAINWRIGHT (N.Y., Pensylvan.) 1931 — YUASA and Mac MAHON (Tokio) 1970 — VALAORAS et al., (Athen) 1969 — RAVNIHAR et al., (Slovenien) 1971 — SALBER et al., (Boston) 1969 — TRICHOPOULOS et al., (Connecticut) 1972 — STAVRAKY and EMMONS (Kanada) 1974 — ADAMI et al., (Schweden) 1978
zum Zeitpunkt der	35 - 39	0,73 - 1,0	
natürlichen	40 - 44	0,73 - 1,0	
Menopause	45 - 49	0,90 - 1,8	
in verschiedenen	50 - 54	1,07 - 2,2	
Altersklassen	> 55	1,20 - 2,3	
Relatives Risiko*	< 35	0,36	TRICHOPOULOS et al., 1972
zum Zeitpunkt der	35 - 39	0,68	
künstlichen	40 - 44	0,65	
Menopause	45 - 49	0,73	
in verschiedenen	50 - 54	0,98	
Altersklassen	> 55	0,98	

Tabelle 1: Risikoverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter und menstrueller Aktivität.

*) Relatives Risiko 1,00 = Frauen mit natürlicher Menopause zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr.

Eine frühe Menarche und eine späte Menopause führen zu einer relativen Risikoerhöhung und wird von einigen Autoren mit 2 angegeben (THOMSEN et al., 1981; BUCALOSSI et al., 1959; WYNDER et al., 1960; STASZEWSKY, 1971; STAVRAKY et al., 1974; FEINLEIB, 1968; TRICHOPOULOS et al., 1972; PAYMASTER et al., 1972).

Weil Schwangerschaft und Laktation in keiner direkten Verbindung zum Brustkrebsrisiko stehen und die Beziehung zwischen Brustkrebs und Menarchenalter bestenfalls schwach ausgeprägt ist, scheint das Menopausenalter die wichtigste Komponente der oben angegebenen Faktoren zu sein.

In Zusammenhang mit der Menstruation stehende Besonderheiten, wie Menstruationsschmerzen, Stärke der Blutung, Schwellung und Empfindlichkeit sowie Größe der Brüste während der Menstruation sollen mit einer Risikoerhöhung für das Mammakarzinom nicht in Zusammenhang stehen.

1.3 Genetische Merkmale

1.3.1 Blutgruppe und Rhesusfaktor

Statistische Analysen der Blutgruppenzugehörigkeit im ABO-System von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ergab ein Überwiegen der Gruppe A gegenüber der Gruppe 0. Bei prämenopausalen Patientinnen wurde die Gruppe 0 gehäuft beobachtet. Obwohl die Ergebnisse statistisch signifikant waren, kann ein praktischer Nutzen auf Grund der relativ kleinen Fallzahl nicht gezogen werden (ANDERSON, 1971; RAI et al., 1970; VOGEL, 1970).

AIRD et al., (1954); BUCKWALTER et al., (1956); DAMON, (1960); TORTI, (1963); NEWELL et al., (1974), fanden keine Beziehung zwischen der Brustkrebshäufigkeit und der Dominanz einer der drei Blutgruppen des ABO-Systems. Die Versuche von LEE, (1971) und BADELLINO et al., (1973), die Überlebensrate ovariectomierter Brustkrebspatientinnen mit dem ABO-System in Beziehung zu setzen, scheiterte an der relativ kleinen Fallzahl.

Bei familiärer Brustkrebshäufung beobachtete ANDERSON, (1971) ein geringes Überwiegen der Gruppe A.

Keine Verbindung konnte er zwischen dem Brustkrebs und dem Rhesusfaktor (Rh), dem MN-System, Haptoglobin, Phosphoglukomutase-1 oder saurer Phosphatase finden.

1.3.2 HL-A-System

Ein aussagefähigeres genetisches Merkmal ist das HL-A-System. Versuche an Mäusen haben gezeigt, daß gewisse Allele des Histokompatibilitäts-Systems (auch H-a, d, f, k und m) eine bis 98%ig höhere Brustkrebsempfänglichkeit gegenüber den H-2b Allelen (14%) aufweisen (WALFORD, 1971).

Das menschliche Gegenstück zu diesem genetischen System, das HL-A-System, wurde ebenfalls mit dem Brustkrebs in Verbindung gesetzt, wobei jedoch zweifelhafte Resultate erzielt wurden.

PATEL et al., (1972), untersuchten an 123 Kontroll- und 52 Brustkrebspatientinnen 13 HL-A Antigene. Nur eins, das HL-A7 und Haplotypen, die diese Antigene trugen, waren bei den Patientinnen signifikant erhöht. Andere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (TAKASUGI et al., 1973; MARTZ et al., 1973; CORDON et al., 1973). Die Interpretation der HL-A-Befunde wird dadurch erschwert, daß sich hinter dem Sammelbegriff „Mammakarzinom“ ein heterogenes Krankheitsbild verbergen könnte, zu dem verschiedene ätiologische und pathogenetische Mechanismen führen könnten. Wegen der möglichen Bedeutung einer „genetischen Überträgersubstanz“, die für die Vererbung des Brustkrebses verantwortlich gemacht werden könnte, wären Studien über die Bedeutung des HL-A von großem Interesse.

✓

1.3.3 Cerumen (Ohrenschmalz)

Die feuchte Form des Cerumen stellt ein dominant vererbliches genetisches Merkmal dar. In Abhängigkeit von der Rasse und geographischen Lage kann die Relation zwischen der feuchten und der trockenen Cerumenform variieren (MATSUNAGA, 1962).

PETRAKIS (1971) versuchte aus dieser Erkenntnis praktischen Nutzen zu ziehen, indem er dieses Phänomen in 9 Ländern oder Bevölkerungsgruppen mit der allgemeinen Mortalität und in 15 Ländern mit der Brustkrebsmortalität in Beziehung setzte. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefaßt werden: Mit zunehmender Mortalität des Brustkrebses nahm die feuchte Form zu. Somit muß der genetische Mechanismus für Cerumen einen auf das apokrine System ausgerichteten Effekt haben (Cerumen, Mamma, axilläre Schweißdrüsen), möglicherweise auch auf andere System, die ihrerseits eine Empfänglichkeit für die Brustkrebsentstehung bewirken können.

Eine Studie in Hongkong konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen, insbesondere nicht für den Brustkrebs, andere maligne Erkrankungen oder die Hyperthyreose (PETRAKIS, 1971).

1.3.4 Anthropometrische Vergleiche

Die Bestimmung der Maßverhältnisse gesunder und brustkrebserkrankter Frauen, wie die Größe, Gewicht, Größe-Gewicht-Index, Somatotyp, Dysplasien, Gynandromorphie, biacromial-biiliacales Maß im Sitzen sowie andere Variable zeigten, daß die kranken Frauen sich als kleiner, schwerer

und maskuliner erwiesen, sie verfügten mehr über subcutanes Fettgewebe und besaßen einen schwächeren Knochenbau (MÜHLBOCK et al., 1959; DAMON, 1960; RAVNIHAR et al., 1971; BRINKLEY et al., 1971). Anthropometrische Daten, die stark von der Umwelt beeinflussbar sind, scheinen für die tägliche Praxis von untergeordneter Bedeutung zu sein.

1.4 Immunologische Faktoren

Jede Verminderung der normalen Immunabwehr kann die Entwicklung maligner Tumoren begünstigen. Es gibt Hinweise dafür, daß immunologische Mechanismen bei der Entwicklung des menschlichen Brustkrebses und für den weiteren Verlauf der Erkrankung eine Rolle spielen. Dabei wird den immunologischen Faktoren entweder die alleinige Wirkung zugeschrieben oder es wird ein synergistischer Effekt in Kombination mit genetischen, viralen, chemischen oder hormonalen Faktoren angenommen. Eine Schwächung des Abwehrsystems kann unter anderem verursacht werden durch:

1. Strahlenbelastung.
2. Chemotherapie und immunsuppressive Medikamente
(z. B. Behandlung eines Tumors oder Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation).
3. Thymektomie oder Thymusatrophie, Mangel an thymusabhängigen T-Lymphozyten.
4. Antikörpermangel-Syndrom.
5. Virus

Literatur: LEIS, Jr. (1975), PAPAIOANNOU (1974), SERROU et al. (1974).

1.5 Familiäre Brustkrebsbelastung

Ein Hinweis dafür, daß genetische Faktoren eine Rolle für die Entwicklung des Mammakarzinoms spielen, ist die deutliche Familiendisposition. Allerdings muß dazu einschränkend festgestellt werden, daß sich bekanntlich auch Lebensgewohnheiten innerhalb einer Familie stark angleichen und äußere Einflußfaktoren auf alle Familienmitglieder etwa gleich sind. Unabhängig von den im Einzelfall vorliegenden pathogenetischen Zusammenhängen stellt die familiäre Mammakarzinombelastung einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Die Größenordnung des Risikofaktors wird mit 1,3 - 9,0 angegeben, wobei nähere Spezifizierungen für den Einzelfall möglich sind, etwa ob bei den Vorfahren das Mammakarzinom prä- oder postmenopausal, ein- oder beidseitig aufgetreten ist (ANDERSON, 1971; BENDER et al., 1980; HAAGENSEN et al., 1981; HOEFFKEN u. LANYI, 1973; STOLL, P. 1974; THOMSEN u. TRAMS 1981) (Tab. 2)

Bei der Interpretation der einzelnen vorliegenden Studien muß berücksichtigt werden, daß die Gewinnung verlässlicher Zahlen auf zahlreiche, gelegentlich unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Folgende Fehlermöglichkeiten können dabei auftreten (HAAGENSEN et al., 1981):

1. Die meisten Studien zur familiären Brustkrebsbelastung beinhalten die Aussagen von Patienten selbst oder ihrer Verwandten. Die Angaben werden vom Krankenhauspersonal oder von Medizinstudenten aufgenommen und sind daher ungenau, inkomplett, vielleicht auch unzuverlässig.
 2. Die Informationsbegrenzung, welche dadurch zustande kommt, daß Verwandte von Patienten, insbesondere Mütter, Töchter, Schwestern und Tanten zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung bei der Patientin
-

Risikogruppen		Relatives Risiko	Quelle
Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung		2,0 bis 9,0	BENDER et al., 1980 HOEFFKEN u. LANYI, 1973 HAAGENSEN et al., 1981 STOLL, P., 1974 THOMSEN et al., 1981
Familien- anamnese mit Brustkrebs	Prämenopause	3,1	ANDERSON, D. E., 1971
	Prämenopause — einseitig	1,8	
	Prämenopause — beidseitig	8,8	
	Postmenopause	1,5	
	Postmenopause — einseitig	1,2	
	Postmenopause — beidseitig	4,0	
	Einseitig	1,3	
	Beidseitig	5,4	

Tabelle 2: Relatives Risiko bei Verwandten von Patientinnen mit Brustkrebs.

gesund waren, später jedoch im Laufe des Lebens Brustkrebs entwickeln, ohne daß diese Gesichtspunkte in die Untersuchungen eingehen. Zur Vervollständigung solcher Studien müßten eigentlich die letzten Gesamtzahlen vorliegen, so daß sich die Gesamtbeurteilung auf alle Familienangehörigen stützen kann.

3. Basiert eine Studie auf der Auswertung von Todesbescheinigungen, so ist es wahrscheinlich, daß das Vorkommen dieser Erkrankung bei einer Anzahl von Frauen, die operiert und geheilt wurden, nicht berücksichtigt worden ist.
4. Die Suche nach gänzlich gleichen ethnischen, sozialen und ökonomischen Gruppen als Vergleichspopulation ist schwierig, oft nicht möglich.

In Anbetracht dieser Schwierigkeiten ist es nicht verwunderlich, daß statistische Studien zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen gekommen sind und die Angaben der Mortalitätsrate des Brustkrebses in der allgemeinen Population als unzuverlässig anzusehen ist. Zudem ergeben sich häufig relativ kleine Fallzahlen, die keine Allgemeingültigkeit für die Gesamtbevölkerung besitzen.

Trotz dieser Schwierigkeiten ist eine eindrucksvolle Anzahl von Brustkrebsstudien unter dem familiären Aspekt durchgeführt worden. Dabei wurden drei Basismethoden angewandt:

1. Stammbaumstudien.
2. Retrospektive statistische Untersuchungen.
3. Zwillingsstudien.

Nachfolgende Ausführungen über diese Studien gehen vorwiegend auf Publikationen von HAAGENSEN et al., (1971) u. (1981), sowie von STOLL, B. A. (1976) zurück.

1.5.1 Stammbaumstudien

Paul BROCA, (1866) ein französischer Chirurg, berichtete über die Krebsinzidenz in seiner eigenen Familie. Von 38 Familienmitgliedern in 5 Generationen, die zwischen 1768 und 1856 starben, waren 24 Frauen, bei denen Krebs als Todesursache anzusehen war; davon starben 10 an Mammakarzinom.

STEPHENS et al., (1950), (1958), berichteten über 107 Verwandte, bei denen 13 Fälle von Brustkrebs aufgetreten war. Das Mammakarzinom tauchte in direkter Abstammung durch drei Generationen auf (dabei auch ein Mammakarzinom bei einem männlichen Familienmitglied). Gutartige Tumoren (primär fibrozystische Prozesse) wurden bei 11 anderen Verwandten gefunden. Die Mortalität an Brustkrebs in der Altersgruppe über 30 Jahren lag um den Faktor 4 höher als für diese Altersgruppe zu erwarten. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war 45 Jahre. Sowohl die gut- als auch die bösartigen Tumoren konzentrierten sich an den gleichen Ästen des Stammbaumes. Die Krankheit wurde in dominanten Zügen der weiblichen Generationen nach der MENDEL'schen Regel vererbt. Ähnlich dem Modell von STEPHENS verhielt sich die Brustkrebsverteilung bei anderen kleineren Stammbäumen (HANDLEY, 1938; PAPATRIANOS, HAAGENSEN et al., 1967; SMITH, 1968; CADY, 1970; DMYTRYK, 1971).

WOOLF u. GARDNER (1951), untersuchten einen großen Stammbaum mit 1.137 Personen. Sämtliche Brustkrebserkrankungen waren auf einen einzigen der 10 Äste dieses Baumes konzentriert. In diesem Ast der Familie tauchten Neubildungen in drei Generationen auf. 8 von 35 Frauen waren älter als 35 Jahre und alle stammten von einer einzigen brustkrebskranken

Frau ab, deren beide Schwestern nicht betroffen waren. Nur drei Fälle von anderen Krebsformen (Uterus, Niere, Brustsarkom) tauchten unter den 775 Abkömmlingen ihrer 9 Brüder und zwei Schwestern auf. 7 von 9 ihrer direkten Abkömmlinge starben an Brustkrebs. Damit lag die erwartete Mortalitätsrate wesentlich höher als bei vergleichbaren Frauen im Alter von über 30 Jahren (durchschnittliche Angabe: 1 Todesfall auf 33 Frauen).

Da alle Abkömmlinge der Vorfahren in gleicher Gegend aufgewachsen sind und alle den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt waren, muß hier eine angeborene Tendenz zum Brustkrebs angenommen werden. Eine 459 Patienten umfassende Studie wurde von SMITHERS, (1948), durchgeführt. Seine Ergebnisse entsprechen denen von WOOLF u. GARDNER, (1951). BENDER et al., (1980); STOLL, P. (1974); UFER (1972), beschreiben ebenfalls die familiäre Häufung des Brustkrebses. Besondere Beachtung bedürfen die Töchter und Schwestern von Mammakarzinom-Patientinnen. Sie erkrankten zwei- bis dreimal häufiger als Frauen in der Vergleichsgruppe. Ist die Erkrankung bei nahen Verwandten in der Geschlechtsreife vorgekommen, so ist das Risiko sogar als neunmal höher anzusehen. Bei familiärer Manifestation besteht ebenfalls eine Prädisposition für andere bösartige Geschwülste in der Familie. Zu diesem Ergebnis kamen LI et al., (1969a u. b); BOTTOMLEY et al., (1971); LYNCH et al., (1973a u. b); WOOD, (1943); OLIVER, (1958). In diesem Zusammenhang wurden Leukämien, Sarkome, Hirn- und/oder Lungentumoren, Magen-, Darm-, Pankreas- und Hautkrebserkrankungen beobachtet. Offensichtlich wurde diese Veranlagung dominant vererbt und beschränkte sich auf einen einzelnen Ast des Familienstammbaumes. Auf die relativ hohe Inzucht in manchen Gebieten wird die dort anzutreffende hohe Brustkrebsmortalität zu-

rückgeführt. Die Inzidenzrate des Mammakarzinoms bezogen auf 100.000 Frauen wurde für verschiedene Länder wie folgt ermittelt:

27,5 - 31,8 Fälle bei Japanerinnen. Obwohl in Japan ein höheres Maß an Inzucht vorliegt, ist dort die niedrigste Inzidenzrate anzutreffen (DOLL, 1972).

34,8 Fälle in der Parsigemeinschaft in Bombay (PAYMASTER u. GAN-GADHARAN, 1970).

39,0 Fälle in Norwegen (JUSSAWALA et al., 1970).

46,9 Fälle in England und Wales (JUSSAWALA et al., 1970).

Obwohl diese Bevölkerungsgruppe ein geringes Maß an Inzucht aufweist, zeigt sie den höchsten Stand der Inzidenzrate.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Inzucht und Brustkrebserkrankungswahrscheinlichkeit kann zum jetzigen Zeitpunkt als noch nicht nachgewiesen angesehen werden.

Bereits im vorigen Jahrhundert wurden zahlreiche Beobachtungen und Studien zur Brustkrebshäufigkeit in bestimmten Familien veröffentlicht. Schon damals gab es Verfechter der familiären Prädisposition. Sie lasteten diese verschiedenen Ursachen an. Man vermutete Erbfaktoren, gemeinsame Sitten, Eßgewohnheiten, Inzucht und Selektionen, eine mehr oder weniger ausgeprägte Hormonproduktion, Zufallsphänomene oder auch die Transmission eines Brustkrebsvirus.

WAINWRIGHT, (1931), berichtete über die Häufigkeit des Krebses bei Eltern, Brüdern und Schwestern von 784 Frauen mit Brustkrebs. Diese wurden mit 576 Frauen zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr verglichen. Das Ergebnis lautete: Der Brustkrebs bei Müttern und Schwestern der Mammakarzinom-Patientinnen trat viermal häufiger als bei den gleichen Verwandten der Kontrollgruppe auf.

Eine norwegische Studie von WAALER (1932) fand eine höhere Brustkrebsinzidenzrate bei Schwestern mit dieser Krankheit gegenüber den Schwestern mit einer anderen Krebsart. WASSINK (1935) untersuchte die Häufigkeit verschiedener Krebsarten bei Eltern, Brüdern, Schwestern, Großeltern und Vettern I. Grades von 660 holländischen Frauen mit Brustkrebs. Es wurden 301 Familienangehörige gefunden, die verschiedene Krebsarten hatten: 192 Frauen und 109 Männer. Das Mammakarzinom kam bei den Frauen in 112 Fällen vor (= 58%). Eine Studie, die alle Krebsarten der Eltern, Großeltern, Brüder, Schwestern, Onkel und Tanten von 200 Frauen mit Brustkrebs, die in Kopenhagener Krankenhäusern behandelt wurden, berücksichtigt, zeigte insgesamt 71 Fälle mit Brustkrebs in der Verwandtschaft (JACOBSEN, 1946). Dieses entsprach 35% aller Krebsarten. Eine Studie aus London von PENROSE, MacKENZI u. KARN, (1948) schließt aus den Ergebnissen an 510 Brustkrebs-Patientinnen und ihren Familienangehörigen, daß es eine familiäre Prädisposition gibt. Die Mailand-Studie von BUCCALOSSI, VERONESI u. PANDOLPHI, (1954), welche 230 Patienten umfaßte, fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den nahen Verwandten der brustkrebskranken Frauen und einer Vergleichsgruppe.

Drei weitere Studien, die anhand von Todesbescheinigungen angefertigt wurden, stammen von WOOLF, (1955) in Californien, ANDERSON, (1958) in Minnesota und MACKLIN (1959) in Ohio. Sie bestätigen eine zwei- bis vierfach höhere Brustkrebshäufigkeit bei Müttern und Schwestern von Mammakarzinom-Patientinnen. Neuere Studien kommen zu differenzierteren Ergebnissen: Bei einem beidseitigen Mammakarzinom, insbesondere, wenn dieses in der Prämenopause aufgetreten ist, erhöht sich das relative Risiko für die Tochter auf das Neunfache. Das Risiko für Verwandte

von Patientinnen, die einen einseitigen Krebs entwickeln, wird mit 1,2 bis 1,8 angegeben. Dabei spielt der Zeitpunkt der Karzinommanifestation — prä- oder postmenopausal — offensichtlich keine Rolle. Darüber hinaus waren Verwandte von Patientinnen mit einem doppelseitigen Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wesentlich jünger als Verwandte einer Patientin mit einem einseitigen Brustkrebs. Aus der Gesamtsicht dieser Phänomene wird auf die genetische Übertragung des Tumors geschlossen (ANDERSON, 1971, 1972, 1974, BENDER et al., 1980, KNUDSON et al., 1973, LILIENFELD, 1963, MOORE et al., 1971, HAAGENSEN et al., 1981). Einige Studien, die sich dieser Theorie anschließen, vermuten ein Brustkrebsvirus, das durch die Muttermilch von einer Generation auf die andere übertragen wird. Diese Theorie stützt sich auf die Existenz eines solchen Virus bei Mäusen, das experimentell von einer auf die andere Generation übertragen wurde. Jedoch selbst bei der Maus ist dieses Virus nicht das auslösende Moment der Karzinogenese. Die Tumorinduktion erfordert die Aktivität eines oder zweier spezifischer Gene, die zusammen mit anderen genetischen Faktoren einschließlich des Histokompatibilitätssystems einwirken müssen. Die Theorie der Virusgenese beim menschlichen Mammakarzinom kann noch nicht als gesichert angesehen werden (AXEL et al., 1972, CHORLTON, 1966, HESTON, 1973, MOORE et al., 1971, NANDI et al., 1974, SARKAR et al., 1972, VAIDYA et al., 1974, WALFORD et al., 1971).

1.5.2 Zwillingsstudien

Studien an mono- und diszygoten Zwillingen spielen eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Bedeutung der Erbfaktoren bei der Brustkrebsentstehung. Eines der frühesten Beispiele über die Entwicklung eines Mammakarzi-

noms im gleichen Lebensalter bei monozygoten Zwillingsschwestern wurde von BURKARD (1922) beschrieben.

MUNFORD u. LINDNER (1936) beobachteten bei zwei weiteren monozygoten Zwillingen im Alter von 91 Jahren die Entwicklung des Krebses in der linken Brust. Ihre Mutter, eine ihrer Schwestern und die mütterliche Großmutter hatten ebenfalls diese Erkrankung.

Über ein bilaterales Auftreten des Mammakarzinoms bei monozygoten Zwillingen, bei denen zuerst die rechte Brust drei Jahre vor der linken Seite befallen wurde, berichtete PHILLIPS (1939).

MACKLIN (1940) führte eine Studie an 53 monozygoten Paaren durch, von denen 10 Paare ein Mammakarzinom entwickelten und an 35 dizygoten Zwillingen, unter denen 7 Paare an Mammakarzinom erkrankten.

NIELSEN u. CLEMMESSEN (1957) studierten an 336 dänischen Zwillingspaaren die Verteilung verschiedener Krebsarten. Es waren 62 monozygote weibliche Paare mit Krebsbefall, von denen nur 2 Zwillingspaare ein Mammakarzinom entwickelten. Bei dem ersten Paar trat diese Erkrankung je in der rechten Brust auf, die Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt 67 und 74 Jahre alt. Bei dem anderen Paar entwickelte ein Zwilling im Alter von 65 Jahren ein bilaterales Mammakarzinom, während der andere mit 49 Jahren einen linksseitigen Tumor aufwies. Die 96 weiblichen dizygoten Zwillingspaare entwickelten andere Neoplasmen, jedoch keines ein Mammakarzinom.

HEIZER u. LEWINSON (1964) beschrieben monozygote Zwillinge, die beide im Alter 64 Jahren ein Mammakarzinom aufwiesen: Eine in der linken Brust, die andere beidseitig.

Ähnliche Beispiele werden auch von anderen Autoren angeführt: JARVIK u. FALEK (1962) stellen zwei monozygote Zwillingspärchen vor, von denen beide Paare Mammakarzinome entwickelten: Das eine Paar mit 57 Jahren, bei den anderen verstarb ein Zwilling infolge dieser Erkrankung im Alter von 57 Jahren, der zweite entwickelte diese Krankheit erst mit 75 Jahren.

HAUGE et al. (1968) errechneten die Konkordanzrate des Brustkrebses bei den untersuchten dänischen Zwillingen. Diese wurde bei den monozygoten mit 29% und bei den dizygoten mit 19% angegeben. Ähnliche Verhältnisse errechneten KNUDSON, STRONG u. ANDERSON (1973): 28% für die monozygoten und 12% für die dizygoten.

Die Entwicklung des Brustkrebses in der gleichen Brust und in der gleichen Zeit bei beiden monozygoten Zwillingen deutet auf einen genetischen Faktor für die Entstehung dieser Erkrankung hin.

1.6 Mögliche Zusammenhänge mit anderen Erkrankungen

1.6.1 Diabetes mellitus und Hypertonie

Die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage und des Hochdrucks als Risikofaktoren für die Mammakarzinomentwicklung ist dadurch schwierig, daß diese Störungen häufig in Zusammenhang mit der Adipositas beobachtet werden und zusätzliche Behandlungen mit Rauwolfia Alkaloiden (Reserpin, Ajmalin) auftritt, die Beobachtungen beeinflussen können (DE WAARD et al., 1964; Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1974). Insgesamt wird die spezifische Risikoerhöhung durch Diabetes mellitus und Hypertonie mit „Null“ oder „gering“ angegeben.

GARFINKEL et al. (1974) fanden in ihren unabhängigen prospektiven Untersuchungen keine Beziehung zwischen Hochdruck und Brustkrebs (Tab. 3).

1.6.2 Schilddrüsenerkrankungen und thyreostatische Therapie

Die Schilddrüsenhormone regulieren Wachstum und Entwicklung der Zellen des gesamten Organismus. Eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse kann auch zu Konzentrationsveränderungen der Keimdrüsenhormone und des Prolaktins führen — Substrate, die möglicherweise für die Brustkrebsentstehung mitverantwortlich sind. Dadurch könnte Schilddrüsenfunktionsstörungen ein indirekter Einfluß auf die Mammakarzinomentstehung und Entwicklung zugeschrieben werden. Dieses mögliche Risiko — in der Literatur zahlenmäßig nicht erfaßt — jedoch pauschal als „erhöhtes Risiko“ gelegentlich zitiert, muß bei Schilddrüsenerkrankungen beachtet werden. Einer anderen Theorie zufolge sollen Schilddrüsenhormone antikarzinogen wirken, indem sie der Östrogenstimulation der Brustdrüsenzellen entgegenwirken. Einige statistisch orientierte Studien sehen bei Mammakarzinom-Patientinnen gehäuftes Vorkommen der Hypo- oder Euthyreose, dagegen wurde selten die Hyperthyreose beobachtet.

Bezüglich der Hypothyreose bestehen unterschiedliche Anschauungen. So wollen einige Untersucher die euthyreote Stoffwechsellage bei lokalisierter Mammakarzinomwachstumsform, die Hypothyreose aber bei metastasierten Formen gesehen haben.

Folgende Konstellation der Schilddrüsenhormone wurde beim Brustkrebs am häufigsten beobachtet:

1. Erhöhter TSH-Spiegel.
2. Erniedrigtes T-3 im Serum.
3. Erhöhtes reverse T-3 bei normalem T-4 im Serum.

Diese Hormonkonzentration ist unspezifisch und wird bei vielen extrathyreoidalen Erkrankungen beobachtet. Dazu zählen: Schwere Allgemeinerkrankungen, fieberhafte Zustände, Niereninsuffizienz, Colitis ulcerosa, Haematoblastosen, Bronchialkarzinom sowie Malnutrition (BLACKWINKEL et al., 1964; EDELSTYN et al., 1958; Brit. Med. J. Annotation, 1974; HUMPFREY et al., 1964; MÜHLBOCK et al., 1959; KIM et al., 1960; HEDLEY, 1981). Noch schwieriger und widersprüchlicher ist der Nachweis einer exakten Beziehung zwischen Brust- und Schilddrüsenkarzinom. Jodmangel und Struma sollen das Risiko eines Schilddrüsenkarzinoms erhöhen; das jodarme Brustdrüsengewebe zeigt eine erhöhte Affinität für karzinogene Einflüsse (Abb. 1 nach ESKIN, 1977). Kontrollierte prospektive Studien mit zuverlässigen Aussagen zum Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Mammakarzinomen fehlen. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein Anlaß, substitutionsbedürftige Patientinnen vor der Einnahme der Schilddrüsenhormone zu warnen.

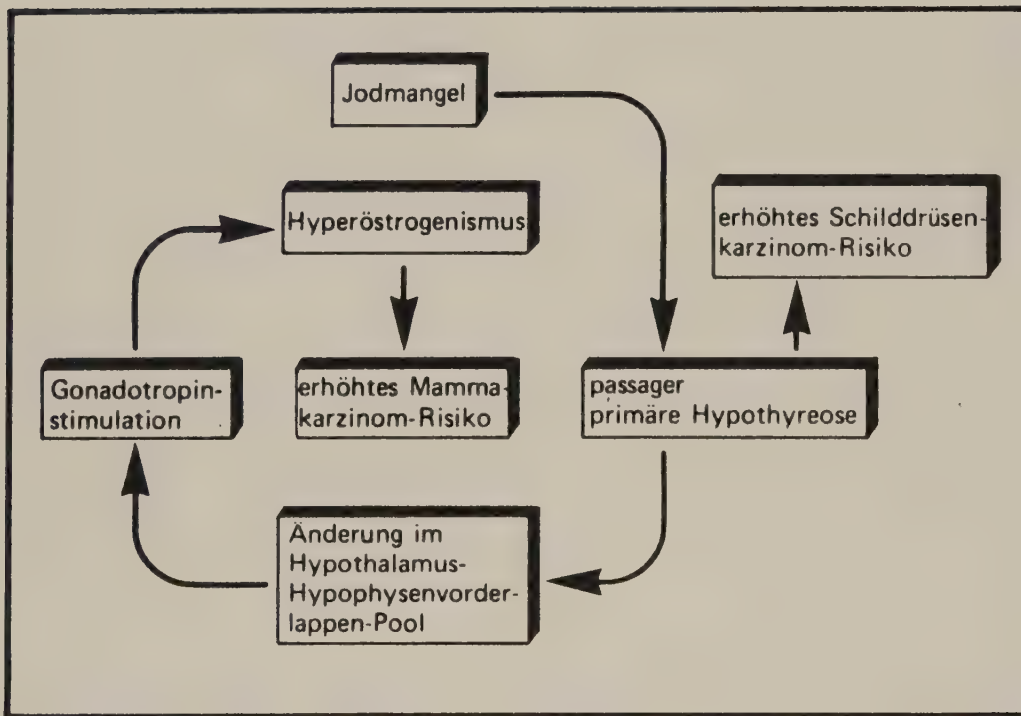


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Jodmangel und Mammakarzinom-Risiko (nach: ESKIN, 1977)

1.6.3 Vorangegangenes kontralaterales Mammakarzinom

Ein kontralaterales Mammakarzinom in der Anamnese stellt eines der höchsten Risikomomente für die Entstehung des Krebses in der verbliebenen Brust dar. Das relative Risiko wird mit einer Größenordnung von 8-10 und teilweise über 10 angegeben (STOLL, 1974; HOEFFKEN u. LANYI, 1973; BENDER et al., 1980; THOMSEN et al., 1981) (Tab. 3).

Der Befall der verbliebenen Brust nach einem vorausgegangenem kontralateralen Mammakarzinom kann als Ausdruck einer systematischen Erkrankung des gesamten Brustdrüsengewebes verstanden werden oder durch eine Ausdehnung aus der ersten Brust auf lymphogenem oder haematogenem Wege im Sinne einer Metastasierung erfolgen. Die Langzeitüberlebenschance solcher Patientinnen ist vergleichbar mit derjenigen gleichalter Frauen mit einem einseitigen Primärtumor.

Zum Zeitpunkt der Primär-Behandlung wird bei 0,3-2,0% der Frauen ein beidseitiger Mammakarzinom festgestellt (HAAGENSEN, 1981). Nach der Behandlung wegen eines einseitigen Mammakarzinoms hat die Patientin in der Folgezeit in 20-30% mit der Entwicklung eines Karzinoms in der kontralateralen Brust zu rechnen. Dieser Aspekt stellt einen wesentlichen Gesichtspunkt der Bemühungen bei den Nachsorgeuntersuchungen dar.

1.6.4 Mögliche Beziehungen zu anderen Brustdrüsenerkrankungen

Über den Zusammenhang zwischen der sogenannten fibrozystischen Mastopathie und dem Mammakarzinom ist eine umfangreiche, teilweise kontroverse Literatur publiziert worden.

Risikogruppe		Relatives Risiko	Quelle
Diabetes mellitus		Geringes Risiko	De WAARD et al., 1964
Schilddrüsen- erkrankungen	Hypothyreose	Erhöhtes Risiko	ESKIN, B. A., 1977 BLACKWINKEL et al., 1964 Brit. J. Annotation, 1974 EDELSTYN, et al., 1958 HUMPFREY et al., 1964 KIM et al., 1960 MÜHLBOCK et al., 1959 HEDLEY, A. J., 1981
	Hyperthyreose	1	
Hypertonie		1	GARFINKEL et al., 1974 De WAARD et al., 1964
Vor- erkrankungen der Brustdrüse	Mastopathie	1,0	THOMSEN et al., 1981 STOLL, P., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973
	Cystische Mastopathie	1,0	
	Proliferierende Mastopathie III	2,0 bis 4,0	
	Mastitis in der Vorgeschichte	belastend	BENDER et al., 1980
	Mammographisch nachgew. zahlreiche Kalkabl.	noch unbekannt	HOEFFKEN u. LANYI, 1973 STOLL, P., 1974
Vorangegangenes Mammakarzinom		8,0 bis 10 bzw. > 10	THOMSEN et al., 1981 STOLL, P., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973
Frauen mit großer Brust		Unsicherheit der klin. Untersuchung	STOLL, P., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973
Frauen in der Postmenopause mit Proliferationseffekt u. Hormongrad 3-4 im Vaginalsemar		noch unbekannt	STOLL, P., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973 De WAARD, et al., 1969
Tabelle 3: Einfluß verschiedener Erkrankungen auf das Risikoverhalten.			

Nach den derzeit vorliegenden Ergebnissen beinhaltet die einfache Mastopathie (PRECHTEL I, II) kein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Man geht von einem Risikofaktor in der Größenordnung von 1-1,4 aus. Demgegenüber beinhaltet die proliferierende Mastopathie mit Atypien (PRECHTEL II) ein höheres Entartungsrisiko, das mit dem Risikofaktor 2,0-4,0 bewertet wird (DAVIS et al., 1964; COLE et al., 1969; BLACK et al., 1972; LEIS, 1973; HOEFFKEN u. LANYI, 1973; STOLL, P., 1974; PRECHTEL, 1982; BENDER et al., 1980; THOMSEN et al., 1981). Proliferierende Mastopathieformen mit Atypien werden in etwa 5-10% der Gesamtgruppe der Mastopathien beobachtet. Frauen, bei denen derartige Befunde nachgewiesen wurden, bedürfen einer intensiveren klinisch mammographischen Überwachung.

Von prospektiver Bedeutung sind ebenfalls diffuse papilläre Proliferationen im Brustdrüsenausführungsgangsystem, insbesondere, wenn diese mit Atypien einhergehen. Das Risiko eines Übergangs in ein papillär gebautes Mammakarzinom wird mit bis zu 30% angegeben. Das daraus resultierende papillär gebaute Karzinom zeichnet sich durch eine relativ günstige Prognose im Vergleich mit dem nicht weiter spezifizierten Mammakarzinom aus. Unter Berücksichtigung anamnestischer, familiärer und weiterer klinischer Faktoren muß über die therapeutischen Konsequenzen aus diesem Befund entschieden werden.

Die sogenannten Mikrokalzifikationen stellen zwar keinen Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms dar, sie sind jedoch häufig der Ausdruck eines in der Umgebung eines Karzinoms gestörten Gewebestoffwechsels. In der Nachbarschaft von mammographisch als suspekt

klassifizierten Mikrokalzifikationen finden sich in etwa 30% präinvasive oder invasive maligne Mammabefunde. Bei umgekehrter Betrachtung finden sich in etwa 30% der Mammakarzinome Mikrokalzifikationen, die sich mammographisch lokalisieren lassen.

Mastalgien schließen die Diagnose eines Mammakarzinoms nicht aus.

Gewöhnlich stehen derartige Beschwerden im Zusammenhang mit den Zyklusabläufen oder gutartigen Brusterkrankungen, gehören aber nicht zu den typischen Symptomen des Mammakarzinoms. Schmerzen in der Brust werden sehr viel häufiger durch ein BWS-Syndrom oder bei linksseitiger Ausprägung durch eine Angina pectoris hervorgerufen. Bei intensiver retrospektiver Analyse der Beschwerden von primär behandelten Mammakarzinom-Patientinnen lassen sich jedoch relativ häufig Beschwerden eroieren. PREECE et al. (1982) verzeichneten bei 15% der operablen Mammakarzinome Schmerzen in der befallenen Brust. HAAGENSEN (1971) gibt eine Prozentzahl von 7,2 an. Diese Beschwerden stehen in keinem Zusammenhang mit dem Menopausenstatus. Im Zweifelfall sollte das Vorhandensein von Beschwerden als ein Indiz der Bösartigkeit bis zum Beweis des Gegenteils angesehen werden. Mastalgien sind nach der Menopause selten, so daß ihr Auftreten eher als ein Hinweis auf ein Karzinom bewertet werden muß.

2. Endogene Hormone und andere Substrate

EINLEITUNG

Regulation der Entwicklung und Funktion der Brustdrüse

Die Entwicklung der weiblichen Brust (Mammogenese) und ihre Funktion (Laktogenese und Galaktopoiese) wird durch ein komplexes Zusammenwirken zahlreicher Hormone beeinflusst. Folgende Hormone wirken in diesem Zusammenhang:

Hypothalamus:	TRH; PIF; Gonadotropin-Releasing-Hormone; Kortikotropin-Releasing-Hormone.
Hypophyse:	FSH; LH; Prolaktin; Wachstumshormon (STH); ACTH; Oxytocin.
Ovarien:	Östrogene; Androgene; Progesteron; Relaxin.
Plazenta:	Progesteron; HCG; HPL.
Nebennieren:	Kortisol; Androgene; Östrogene.
Schilddrüse:	T3; T4.
Pankreas:	Insulin.

Die nachfolgende schematische Darstellung soll eine funktionelle Ordnung der genannten Hormone in Bezug auf die Einflußnahme bei Entwicklung und Funktion der Brustdrüse darstellen. Die Komplexität der Darstellung zeigt, daß die Entwicklung eines bösartigen Prozesses in der Brustdrüse nicht direkt über einen einfachen endokrinen Mechanismus erklärbar erscheint, weil das Zusammenspiel zahlreicher Hormone das Brustdrüsenepithel beeinflusst (Abb. 2).

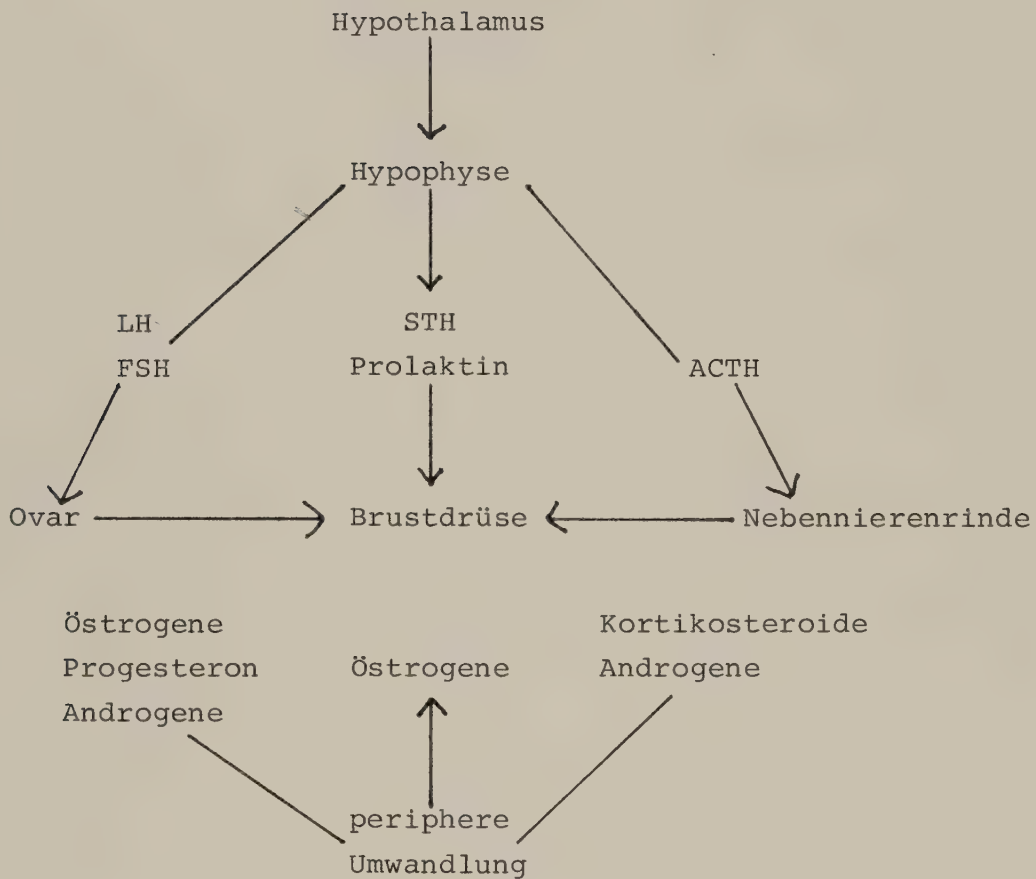


Abbildung 2: Rolle und Interaktionen einiger Hormone bei der Brustkrebsgenese.

Die epidemiologischen Fakten und auch klinische Erfahrungen weisen auf eine nicht eingrenzbare Bedeutung endokriner Faktoren im Rahmen der Genese des Mammakarzinoms hin. Diese Hypothese erfuhr eine Bestätigung durch den Nachweis von Steroid-Rezeptoren in Brustdrüsenkarzinomzellen, die damit als typische Target-Zelle auch noch im Tumorwachstum einer endokrinen Steuerung unterliegen kann (JENSEN et al., 1967; MAASS et al., 1971; TRAMS et al., 1977; McGUIER et al., 1977). Insbesondere Dysbalancen zwischen den beeinflussenden Hormonen werden als wesentliche Faktoren im Rahmen der Kanzerogenese angesehen.

2.1 Östrogene

Die Annahme, daß zwischen den Östrogenen und der Entwicklung des Mammakarzinoms ein Zusammenhang bestehen könne, ergibt sich u. a. aus folgenden bekannten Tatsachen:

1. Die Östrogene spielen eine bedeutsame physiologische Rolle bei der Entwicklung der Brustdrüse in der Pubertät.
2. Ein relativ großer Anteil der Mammakarzinome enthält Östrogen-Rezeptoren.
3. Ein großer Teil der Mammakarzinome spricht auf endokrine Maßnahmen, die mit einer Veränderung der Östrogen-Spiegel verbunden sind, an: Ovariectomie, Antiöstrogen-Therapie, Gestagen-Therapie.
4. Zahlreiche der epidemiologischen Risikofaktoren sind über eine Änderung der Östrogenproduktion zu erklären.

Die Einnahme von Östrogenen hat bei postmenopausalen Frauen eine geringe, statistisch nicht signifikante Zunahme des Mammakarzinoms ergeben. Mit höherer Dosis und der Dauer der Einnahme nahm das relative Risiko zu (HOOVER et al., 1976).

Zahlreiche Beobachtungen legen nahe, daß eine höhere Östrogenproduktion bei Frauen mit einer Mammakarzinomerkrankung vorliegt als bei gesunden Frauen. Eine verringerte Produktion an Östrogenen beinhaltet ein kleines relatives Risiko, während eine höhere Produktion ein größeres Risiko bedingt. Die Risikofaktoren Größe und Gewicht bei postmenopausalen Frauen korrelieren mit einer Zunahme der peripheren Umwandlung von Androstendion zu Östron, der Hauptquelle der Östrogene bei der Frau nach der Menopause.

Die Beobachtung, daß bei ovariectomierten Frauen die Häufigkeit des Mammakarzinoms deutlich gesenkt ist, spricht ebenfalls für die Annahme, daß die Östrogene die Entwicklung bestimmter Mammakarzinomformen begünstigen können.

Diese Hypothese konnte allerdings bisher noch nicht bewiesen werden (KIRSCHNER et al., 1978). Für diesen Umstand dürfte u. a. die Tatsache verantwortlich sein, daß reine Östrogenspiegelbestimmungen im Plasma relativ wenig Aussagekraft haben. Für den resultierenden östrogenen Effekt sind verschiedene Einflußfaktoren zu berücksichtigen: die zirku-

lierende Östrogen-Menge in ihrer freien und ihrer gebundenen Form, die Rezeptorsituation im Zielgewebe und die dort konkurrierenden oder synergistisch angreifende andere Hormone und Substrate.

2.2 Gestagene

Inwieweit das Progesteron, der natürliche Östrogenantagonist, bei der Entwicklung des Mammakarzinoms beteiligt ist, ist noch nicht geklärt. Die angenommene oder nachgewiesene Häufung von anovulatorischen Zyklusstörungen bei Krebspatientinnen, die ein Mammakarzinom entwickeln, wird in seiner Wirkung dahingehend interpretiert, daß durch das Fehlen des Progesterons die stimulierende Wirkung des Östrogens am Mammaepithel überwiegt und damit einer malignen Entartung der Zellen Vorschub leistet. Bis auf einige Hinweise gibt es allerdings keine Fakten, die diese Hypothese stützen.

Progesteronbestimmungen im Blut bei Frauen mit und ohne Krebs sowie bei Frauen mit einem erhöhten Entartungsrisiko haben keine Abweichungen voneinander zeigen können (THOHMSEN u. TRAMS, 1981). Von klinischer Bedeutung ist die Tatsache, daß den Gestagenen eine Prolaktinfreisetzung bzw. Sekretionssteigerung zugeschrieben wird. Dieses wurde bei oralen Kontrazeptiva, die sowohl synthetische Östrogene als auch Gestagene enthielten, beobachtet. Der Effekt der Östrogene auf das Prolaktin (s. an anderer Stelle) kann durch Progesteron verstärkt werden.

Beispielsweise kann das Medroxyprogesteronazetat zur Hyperprolaktinämie führen und ggf. die Laktationsperiode post partum verlängern. Das Cyproteronazetat, ein antiandrogenwirksames synthetisches Gestagen, führt zum Prolaktinanstieg und kann das Wachstum an Lobuli und Alveolen der Brustdrüse sowie die Milchsekretion beim Affen begünstigen. Der logische Hintergrund dieser Beobachtungen kann bisher nur hypothetisch geschlossen werden und bleibt im wesentlichen zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt (BOHNET, 1981).

2.3 Prolaktin

Aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen läßt sich folgern, daß neben den Östrogenen und Progesteronen das Prolaktin eine wichtige Rolle für die Funktionsabläufe in der Brustdrüse spielt. Leider lassen sich tierexperimentelle Untersuchungen nicht einfach auf Verhältnisse beim Menschen übertragen, da offensichtlich Spezies-abhängige Unterschiede bestehen. So unterliegt etwa bei der Kuh die Galaktopoese nicht der Regulation durch das Prolaktin, während beim Menschen die Milchproduktion durch Prolaktinhemmer unterdrückt werden kann.

Im folgenden sollen die heutigen Erkenntnisse über die Produktion und Funktion des Prolaktins dargestellt werden.

2.3.1 Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Prolaktinsekretion

Die Prolaktinsekretion zeigt bei verschiedenen Säugetierarten jahreszeitliche Schwankungen, was auf den Einfluß der unterschiedlichen Länge der Photoperiode im Sommer und Winter zurückzuführen ist. Bei Primaten konnten solche jahreszeitlichen Schwankungen nicht beobachtet werden. Während der verschiedenen Lebensphasen kommt es zu erheblichen Schwankungen der Prolaktinkonzentration. Beim Neugeborenen sind die Serumspiegel mit denen der Mutter vergleichbar. In dieser Lebensphase bestehen keine Geschlechtsunterschiede. Während der ersten Lebenswoche fallen die Serumkonzentrationen allmählich ab, um in der Kindheit stabil zu bleiben. Der Prolaktinanstieg erfolgt beim Mädchen im Alter zwischen 14 und 15 Jahren und wird von einer Zunahme der ovariellen Östrogensekretion und der daraus resultierenden Menarche begleitet. Weiterhin erfolgt die Brustentwicklung und die Ausdifferenzierung der Brustdrüse.

Nach der reproduktiven Phase fallen die basalen Prolaktinspiegel bei Frauen ab, während sie bei Männern im wesentlichen unverändert bleiben. Das stimulierte Prolaktinverhalten ist bei Frauen und Männern ähnlich, jedoch ist dieses bei Frauen stärker ausgeprägt. Das Prolaktin-Sekretionsprofil während des Menstrualzyklus zeigt während der Lutealphase signifikant höhere Prolaktinkonzentrationen als während der Follikelphase.

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem kontinuierlichen Prolaktinanstieg. Zum Zeitpunkt des Geburtstermins liegen die Prolaktinkonzentrationen um etwa das 7- bis 10-fache höher als vor der Schwangerschaft. Die größten Prolaktinmengen finden sich im Fruchtwasser, wobei mit zunehmender Schwangerschaftsdauer die Konzentration hier abnimmt.

Das Serum-Prolaktin fällt bei nichtstillenden Frauen innerhalb der ersten Wochen post partum ab. Bei stillenden Frauen kann dieser bis zu 18 Monate erhöht sein. Die Aufrechterhaltung erhöhter Prolaktinspiegel geschieht durch das häufige Anlegen des Kindes, was über nervöse afferente Bahnen zur Ausschüttung von Prolaktin und Oxytozin führt (BOHNET, 1981). Während der afferente Stimulus für die Prolaktin- und Oxytozinfreisetzung derselbe ist, erscheint die efferente vom ZNS ausgehende Bahn des Funktionskreises für beide Hormone unterschiedlich zu sein. Während es durch taktile Reize der Brust zur Aktivierung der Oxytozinfreisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen kommt, unterdrückt derselbe Saugreiz im Hypothalamus die Freisetzung des sogenannten Prolactin Inhibiting Factor (PIF). Dieses ist eine Hemmsubstanz, unter deren Einfluß die prolaktinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens außerhalb der Laktationszeit stehen. Prolaktin wird also nur dann vermehrt freigesetzt, wenn die Hemmwirkung entfällt, während die übrigen „trogen“ Hormone des HVL erst dann vermehrt sezerniert werden, wenn die Hypophyse durch die sogenannten Releasing Hormone (RH) stimuliert wird.

2.3.2 Prolaktin-Rezeptoren

Bekanntlich setzt die Wirkung eines Hormons die Existenz spezifischer Bindungsstellen (Rezeptoren) im Erfolgsorgan des betreffenden Hormons voraus.

Solche hormonspezifischen Rezeptoren sind in der Mamma für Östrogene, Progesteron, Prolaktin und Insulin nachgewiesen worden (LEIDENBERGER, 1981, Ref. bei THOMSEN u. TRAMS, 1981). Bei der Bildung von hormonspezifischen Rezeptoren können ein sogenannter positiver und ein sogenannter negativer Rückkoppelungsmechanismus (Feedback) vorliegen. Östrogen- und Prolaktin-Rezeptoren unterliegen einem positiven Feedback, d. h. ihre Entstehung wird durch die Anwesenheit ihres spezifischen Hormons gefördert. Einen negativen Feedback findet man zum Beispiel beim Insulin: Insulin hemmt die Entstehung seiner eigenen Rezeptoren. Es gibt noch weitere Mechanismen, die zur Induktion oder Reduktion von Rezeptoren führen. So ist bekannt, daß Östrogene nicht nur die Bildung ihrer eigenen Rezeptoren, sondern auch diejenige der Progesteron-Rezeptoren fördern. Ob Östrogene die Bildung von Prolaktin-Rezeptoren an der weiblichen Brust hemmen oder fördern, ist noch umstritten. Während in der Leber Östrogene die Bildung von Prolaktin-Rezeptoren induzieren, berichtet die Mehrzahl der Untersuchungen über eine Hemmung der Prolaktin-Rezeptorenbildung durch Östrogene an der Brust. Einige Untersucher dagegen fanden auch eine Prolaktin-Rezeptorinduktion an der Brust durch Östrogene. Die Ursache dieser Diskrepanz ist unbekannt.

Progesteron hingegen hemmt den Östrogeninduzierten Anstieg der Östrogen-Rezeptoranzahl und den prolaktininduzierten Anstieg der Prolaktin-Rezeptorzahl. Die Bestimmung der Serum-Prolaktin-Konzentration erfolgt mit Hilfe von Bioassays, Radiorezeptorassays und verschiedene Radio-

immunoassaysystemen. Nach den gleichen Prinzipien werden die Prolaktin-Rezeptoren bestimmt (BOHNET, 1981). Prolaktin-Rezeptoren aus Zielorganen tierischer Herkunft zeichnen sich durch eine hohe spezifische Bindung aus, d. h., durch eine hohe Gesamt- und niedrige unspezifische Bindungsfähigkeit. Untersuchungen an einigen Mammakarzinomen ergaben das Ergebnis, daß eine hohe Gesamt- und unspezifische Bindungskapazität nachgewiesen werden konnte, die spezifische Affinität aber relativ schwach ausgeprägt war.

2.3.3 Prolaktin-Sekretionsverhalten bei Patientinnen mit Brustkrebs

Eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Prolaktinspiegels im Blut mit der Häufigkeit von Mammatumoren, wie es beim Brustkrebs der Maus (BOOT, 1969) und der Ratte (PEARSON et al., 1972; BOYNS et al., 1973) beobachtet wurde, konnte beim Menschen nicht nachgewiesen werden.

Prolaktininduzierende Faktoren, wie Schwangerschaft und Laktation, bewirken keine grundlegende Änderung des Risikos (Mac MAHON et al., 1970; Mac MAHON et al., 1973). Die Vermutung, daß das Prolaktin einen Einfluß auf die Entstehung bzw. das Wachstum von Mammatumoren habe, wurde mit der Beobachtung belegt, daß hypophysektomierte Patienten (PEARSON et al., 1955) mit einem Mammakarzinom eine Tumoregression aufwiesen, wenn bereits eine Adrenalektomie und eine Ovariectomie vorausgegangen war (PEARSON u. RAY, 1959; ATKINS et al., 1968; DAO, 1972). Beim Menschen konnte durch eine Prolaktinsuppression eine

günstige Wirkung auf das Tumorwachstum in Einzelfällen erzielt werden (DICKY u. MINTON, 1972; European Breast Cancer Group, 1972; FRANTZ et al., 1972, 1973; SCHULZ et al., 1973), während die Prolaktinstimulation das Krankheitsgeschehen verschlechterte (Mac CALISTER u. WELBOURNE, 1967 — zit. bei BOHNET, 1981).

Experimentelle in vitro-Untersuchungen mit menschlichem Mammakarzinomgewebe in unterschiedlicher hormoneller Umgebung konnten generell eine Zellwachstums-Stimulierung durch (in absteigender Ordnung) Prolaktin, Östrogen, Kortisol, Testosteron, das Wachstumshormon und Progesteron nachweisen. Tumore, die für Kortisol, aber nicht für Prolaktin empfindlich waren, hatten eine schlechtere Prognose als die prolaktinempfindlichen Geschwülste (MIODUSZEWSKA et al., 1968, nach STOLL, B. A., 1976).

Ähnliche Untersuchungen von SALIH et al. (1972) bestätigen, daß bei 16 von 24 Tumoren das Wachstum durch das Prolaktin stimuliert wurde.

Über das Prolaktin-Sekretionsverhalten bei Frauen mit Mammatumoren liegen keine eindeutigen Daten vor. Ein Vergleich der Prolaktinspiegel im Blut von Frauen mit und ohne Brustdrüsenkrebs hat keinen Unterschied zeigen können (FRANKS et al., 1974; KWA et al., 1974; MITTRA et al., 1974; WILSON et al., 1974; COLE et al., 1977; zit. nach THOMSEN u. TRAMS, 1981).

HENDERSON et al. (1975) (zit. nach BOHNET, 1981) fanden bei Töchtern, deren Mütter an Brustkrebs erkrankt waren, erhöhte Östrogen- und Prolaktinspiegel. ROLANDI et al. (1974) (zit. nach BOHNET, 1981) berichteten als einzige eine signifikante Prolaktinerhöhung bei einer kleinen Zahl von Patientinnen mit einem Mammakarzinom. In der prospektiven Studie auf der Insel Guernsey wurden bekannte Risikofaktoren zum Prolaktinspiegel ins Verhältnis gesetzt (BULBROOK u. HAYWARD, 1967 — zit. nach BOHNET, 1981).

Das Alter bei der ersten Geburt, das Menarchealter und Übergewichtigkeit zeigten keinen Zusammenhang mit dem Prolaktinspiegel. Allerdings konnte beobachtet werden, daß bei weiblichen Verwandten von Patientinnen mit Brustkrebs, die ein größeres relatives Erkrankungsrisiko besaßen, in der zweiten Hälfte des menstruellen Zyklus eine signifikant höhere Prolaktinkonzentration im Blut entwickelten. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch HENDERSON et al. (1975) und HILL et al. (1976) (zit. nach THOMSEN u. TRAMS, 1981), die in Los Angeles bei jungen Frauen mit einer belastenden Familienanamnese eine etwas höhere Prolaktinkonzentration im Blut beobachteten.

BOHNET (1981) zitiert Studien, die das Verhältnis des Prolaktinspiegels zur Medikamenteinnahme untersuchten. Bei psychiatrischen Patientinnen mit chronischer Phenothiazin-Behandlung, die eine gesteigerte Prolaktinsekretion zur Folge hat, fanden einige Untersucher (ETTIGI et al., 1973) ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, während andere dies nicht bestätigen konnten (BRUGMANS et al., 1973).

Reserpinhaltige Medikamente sollen eine erhöhte Prolaktinfreisetzung bewirken und Patientinnen, die mit solchen Präparaten behandelt werden, ein erhöhtes Krebsrisiko haben (Boston Collaborative Study, 1974; ARMSTRONG et al., 1974; HEINONEN et al., 1974). Andere, zum Teil prospektive Untersuchungen lehnen eine solche Wirkung von Reserpin ab (LASKA et al., 1977; O'FALLON et al., 1976; AROMAA et al., 1976). Anderen Studien zufolge (DOMSCHKE et al., 1979; DAUBRESSE et al., 1977) kann das Cimetidin die Ursache einer Gynäkomastie sein. Der Effekt beruht auf einer Cimetidin-induzierten Erhöhung des Serum-Prolaktin.

BOHNET et al. (1980) untersuchten sowohl die basale, als auch die Metoclopramid (MTCL)-stimulierte Prolaktin-Serum-Konzentration bei prä- und postmenopausalen Frauen mit Mammatumoren. Als Kontrolle dienten normal ovulierende Frauen, die sich in der mittleren Follikel- und/oder Lutealphase dem standardisierten MTCL-Test unterzogen. Sie kamen zu der Feststellung, daß bei Patientinnen mit Mammatumoren die basalen Prolaktinspiegel in der Lutealphase höher waren als in der Follikelphase. Eine signifikante Erhöhung konnte jedoch bei Frauen mit histologischen Veränderungen im Sinne einer Mastopathie III bzw. Karzinoms, verglichen mit der Kontrollgruppe, beobachtet werden. Die luteale Progesteron-Sekretion nahm mit zunehmender Proliferationsneigung des Brustdrüsengewebes ab. Die postmenopausale Kontrollgruppe zeigte niedrigere MTCL-stimulierte Prolaktinspiegel als prämenopausale Frauen. Die Erhöhung des Prolaktinspiegels bei postmenopausalen Frauen bleibt unklar und bedarf weiterer Deutung. Bei prämenopausalen Frauen hemmt das Prolak-

tin die normale Lutealbildung und stimuliert die Zellproliferation durch Induktion des Östrogens und der Prolaktin-Rezeptoren der Brustdrüse.

2.3.4 Prolaktin-inhibierende Faktoren (PIF)

2.3.4.1 Katecholamine

Nachdem das Dopamin im Hypothalamus und in der Hypophyse im Jahre 1969 durch FUXE u. HÖKFELT (zit. nach BOHNET, 1981) direkt nachgewiesen werden konnte, fanden einige Untersucher ihre Hypothese bestätigt, daß das Dopamin bzw. sein metabolischer Vorläufer — das L-Dopa — den vermuteten Prolaktin inhibierenden Faktor darstellt. (BOHNET, 1981).

Indem man das L-Dopa oder andere dopaminerge Substanzen injizierte, konnten außer der Prolaktinsuppression auch eine verstärkte Gonadotropinsekretion beobachtet werden (SCHNEIDER u. MacCANN, 1970; KORDON u. GLOWINSKI, 1969; KAMBERI et al., 1970; zit. nach BOHNET, 1981).

Die duale Wirkung wurde auch beim Menschen bestätigt. Anderen Untersuchungen zufolge (FUXE et al., 1969, 1977) soll durch Stimulation des hypothalamischen Dopamin-Turnover sowohl die Prolaktin-, als auch die LH-RH- bzw. Gonadotropinsekretion abnehmen, während durch Verminderung des Dopamin-Turnover die Prolaktin-, wie auch die LH-RH-Freisetzung zunehmen.

Allen Untersuchungen gemeinsam ist die Feststellung, daß nach Gabe von dopaminergen Substanzen die Prolaktinfreisetzung abnimmt, während die Wirkung auf das LH-RH- bzw. Gonadotropinverhalten widersprüchlich bleibt.

2.3.4.2 Ultrakurzer Prolaktin-Feedback

Über Prolaktinrückkoppelungseffekte wurde in verschiedenen Studien berichtet. So wurde nach Implantation eines Prolaktin-Preßlings in den Hypothalamus eine Verminderung der Prolaktin-Sekretion beobachtet. Eine durch einen ektopen Tumor bedingte Hyperprolaktinämie führt über dopaminerge Mechanismen zu einer Abnahme der Prolaktin-Sekretion der in situ gebliebenen Hypophyse.

Das Prolaktin, experimentell den Dopamin-Turnover erhöhend, führt wahrscheinlich zu einer Verminderung der LH-RH-Sekretion, verhindert den Gonadotropianstieg nach Kastration, supprimiert die pulsatile LH-Freisetzung und kann so für das hyperprolaktinämisch-anovulatorische Syndrom verantwortlich gemacht werden. Alle diese Einzelergebnisse der Studien in den Jahren 1968 bis 1978 (Lit. bei BOHNET, 1981) können alle Formen des hyperprolaktinämischen Hypogonadismus erklären.

2.3.4.3 Pyridoxin

Pyridoxin-5-Phosphat, ein natürlicher Vorläufer des Vit. B6, ist ein Koenzym für die Dekarboxylase und ist u. a. in die Umwandlung von Dopa zu Dopamin miteinbezogen. Bei Hemmung der Dekarboxylase kommt es zu einem Prolaktinanstieg. Über den Einfluß des Pyridoxins auf das Prolaktinverhalten wurden unterschiedliche Erfahrungen gesammelt und über Ergebnisse berichtet, die völlig kontrovers waren.

Während SPIEGEL et al. (1978) (zit. nach BOHNET, 1981) keinen Abfall der Prolaktinspiegel nach Pyridoxingabe beobachteten, konnten DELITALA et al. (1976, 1977) (zit. nach BOHNET, 1981) nach i. v.-Gabe von Vit. B6 eine Prolaktinsenkung feststellen und sogar die prolaktinstimulierende Wirkung des Dopamin-Rezeptorblockers Pimozid verhindern. Diese unterschiedlichen Feststellungen können bis jetzt nicht erklärt werden. Möglicherweise liegt zumindest bei einem Teil der hyperprolaktinämischen Patienten eine Störung der Dekarboxylase-Aktivität vor.

2.3.4.4 Bromocriptin

Das Bromocriptin hemmt über seine beiden Angriffspunkte im Hypothalamus und in der Hypophyse die Bildung und Freisetzung von Prolaktin. Es senkt so die Serum-Prolaktinkonzentration und wird praktisch auf breiter Basis zur Behebung prolaktinbedingter Zyklus- und Fertilitätsstörungen, zum Abstillen sowie bei idiopathischer und postenzephalitischer PARKINSON'scher Erkrankung angewandt.

2.3.5 Prolaktin-freisetzende Faktoren

2.3.5.1 Thyreoidea-stimulierendes Releasing Hormon (TRH)

Die Prolaktin-freisetzende Wirkung von TRH konnte sowohl beim Tier, als auch beim Menschen nachgewiesen werden. Weiterführende Untersuchungen konnten jedoch die Vermutungen nicht bestätigen, daß das TRH eine physiologische Rolle spielt. Streß, Kohabitation oder Hitze führen zur Prolaktinausschüttung, aber nicht zur TSH-Freisetzung. Die Wirkung von TRH dürfte sich ausschließlich auf die Hypophyse beschränken. Chlorpromazin, Sulpirid, Metoclopramid und das TRH führen bei bestehender Hypothyreose zur vermehrten Prolaktin- und TSH-Ausschüttung. Bei Hyperthyreose tritt ein gegenteiliger Effekt ein. L-Dopa, Dopamine, Bromocriptin und Pyridoxin verursachen bei Hypo- und teilweise auch bei Euthyreose eine Suppression der Prolaktin- und der TSH-Ausschüttung.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß dem TRH eine Rolle als Prolaktin-freisetzendes Hormon nur bei gestörter TRH- bzw. TSH-Sekretion hinzukommt (Lit. BOHNET, 1981).

2.3.5.2 Serotonin

Nur experimentelle Injektionen von Serotonin in den dritten Ventrikel bei Ratten konnten eine Prolaktinausschüttung verursachen. Da das Serotonin die Blut-Liquor-Schranke nicht passiert, bleibt die systemische Gabe ohne Erfolg. Einige metabolische Vorläufer des Serotonins (L-Tryptophan,

5-Hydroxy-Tryptophan) stimulieren sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen die Prolaktinfreisetzung, wahrscheinlich durch die Verringerung des Dopamingehalts im Hypothalamus. Serotoninantagonisten (Para-Chloramphetamin, Para-Chlorphenylalanin) vermindern die Prolaktinsekretion.

2.3.5.3 Histamin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA)

Nach systemischer Gabe von Histamin und GABA kommt es beim Menschen zur vermehrten Prolaktinfreisetzung. Der auslösende Mechanismus ist noch unklar.

2.3.5.4 Endorphine

Bei heroinsüchtigen Frauen bzw. durch Gaben von Morphin bei Freiwilligen konnten Amenorrhoe, Galaktorrhoe und Hyperprolaktinämie beobachtet werden, was eine Steigerung der Prolaktinsekretion durch Heroin vermuten läßt.

Der Wirkmechanismus ist ebenfalls noch nicht aufgeklärt, wahrscheinlich liegt eine Hemmwirkung der Endorphine auf den Dopaminstoffwechsel bzw. auf den Dopamin-Turnover vor. Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) führen zur Senkung des Serum-Prolaktins bei gleichzeitiger Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH).

2.3.5.5 Prostaglandine

Bei Frauen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch mit Prostaglandin F-2-alpha durchgeführt wurde, konnte ein Anstieg des Serum-Prolaktins beobachtet werden. Die Anzahl solcher Untersuchungen ist noch zu klein, um ein endgültiges Urteil bilden zu können.

3. Körpereigene beeinflussbare mögliche Risikofaktoren

3.1 Alter bei der ersten Entbindung

Je jünger eine Frau bei ihrer ersten Entbindung ist, umso geringer ist ihr Risiko einer Brustkrebserkrankung. Der Zusammenhang besteht nur bei ausgetragenen Schwangerschaften; bei Spontanaborten gilt diese Beziehung nicht.

Das relative Risiko einer Nullipara gegenüber dem der weiblichen Gesamtpopulation wird mit 1,5 bis 2,3 angegeben, das einer Spätgebärenden mit 3. Diese Relation gilt sowohl für Bevölkerung mit hoher Brustkrebsinzidenz, wie der nord-amerikanischen, als auch solcher mit niedrigerem Risiko, wie der japanischen. Nach diesen Daten errechnete sich für eine Nord-Amerikanerin, die ihre erste Gravidität nach dem 35. Lebensjahr hatte, ein 12- bis 14-mal höheres Risiko als für eine Japanerin, die in jungem Alter entbunden hat (Mac MAHON et al., 1970). Die früh einsetzende Gravidität scheint als Schutzfaktor zu wirken, der sich nach Angabe einiger Autoren (THOMSEN et al., 1981) über das ganze Leben der Frau erstrecken kann und auch noch wirksam bleibt, wenn sie in höherem Lebensalter ein Mammakarzinom entwickelt. Anderen Studien zufolge kann dieser Schutzfaktor im Klimaterium oder in der Postmenopause erlöschen (PAYMASTER u. GANGADARAN, 1972; Mac MAHON, 1970; CRAIG et al., 1974) (Tab. 4).

Risikogruppen		Relatives Risiko	Quelle
Relatives Risiko*	< 20	0,26 - 0,81	LILIENFELD et al., 1975: (3 Buffalo Studien) HENDERSON et al., 1974: (Los Angeles Studie) Mac MAHON et al., 1970: Internationale Studie aus 7 Ländern)
verschiedener	20 - 24	0,49 - 0,95	
Altersklassen zum	25 - 29	0,37 - 1,36	
Zeitpunkt der	30 - 34	0,71 - 1,57	
ersten Entbindung	> 35	1,06 - 2,25	
Nullipara		1,50 - 2,30	THOMSEN et al., 1981
Nullipara oder Frauen, die nicht gestillt haben		1 - 2	STOLL, P., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973
Erste Geburt über 30 Jahre		Belastend	BENDER et al., 1980 STOLL, P., 1974
Späte Erstgebärende		ca. 3	THOMSEN et al., 1981
Lange Stilldauer und häufige Stillfrequenz (auch über 45 Jahre)		Schützend	THOMSEN et al., 1981 GRAIG et al., 1974 LEVIN et al., 1964
Muttermilch ernährt vs. künstlich ernährt		Keine Risiko- änderung	MORGAN et al., 1974 HENDERSON et al., 1974 Mac MAHON et al., 1973 TOKUHATA G. K., 1969 WYNDER et al., 1960 BUCALOSSI et al., 1959
Hypolaktation		Höhere Brust- krebsrate	POST, R. H., 1966
Hyperlaktation		Niedrige Brustkrebs- rate	

Tabelle 4: Risikoverhalten in Abhängigkeit von der Schwangerschaft, Stillgeschäft und der Nullipara.
*) Relatives Risiko 1,0 = bei Nullipara.

Die zur Zeit vorhandenen Daten weisen darauf hin, daß die frühe Erstgeburt den besten Schutz gegen Brustkrebs darstellt und unabhängig von der Anzahl nachfolgender Geburten bleibt (Mac MAHON, 1970; WYNDER, 1960).

3.2 Anzahl der Schwangerschaften

Wie bereits ausgeführt, bringt eine Schwangerschaft einen Schutzfaktor bezüglich einer Brustkrebserkrankung mit sich. Kinderlose Frauen haben ein höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken als Frauen, die geboren haben (SCHLIERF et al., 1980; PAYMASTER et al., 1972; LEVIN et al., 1964; LANCASTER, 1951; RAMAZZINI, 1713).

Der Einfluß weiterer Geburten läßt sich wie folgt zusammenfassen: Eine zweite Geburt unterhalb des 25. Lebensjahres bietet einen zusätzlichen Schutzeffekt (PAYMASTER et al., 1972; Mac MAHON et al., 1970; SHAPIRO et al., 1968; KAPLAN et al., 1966; STEWART et al., 1966; BUCOLOSSI et al., 1959); der Einfluß weiterer Entbindungen scheint vorwiegend das Manifestationsalter bei der Brustkrebserkrankung mitzubestimmen. Dieses zeigt eine retrospektive britische Studie (WOODS et al., 1980): das Durchschnittsalter brustkrebserkrankter Patientinnen ohne Kinder lag bei 63 Jahren, bei Frauen mit einem Kind bei 60 Jahren, bei solchen mit 2 Kindern bei 57 und bei 3 und mehr Kindern bei 56 Jahren.

Ein weiterer Einfluß der Schwangerschaften scheint durch das Geschlecht der geborenen Kinder ausgeübt zu werden: Frauen, die nur Söhne geboren haben, entwickeln früher Brustkrebs als Frauen, die Töchter geboren haben (OLSSON et al., 1980/II).

3.3 Stillgeschäft

Eine sichere Korrelation zwischen der Stillfrequenz oder Stilldauer und der Mammakarzinomhäufigkeit konnte bislang nicht festgestellt werden. Eine indirekte Korrelation über die Kinder und das Alter bei der ersten Geburt erscheint möglich. Extrem lange Stillperioden, wie sie in einigen Populationen bekannt sind (Eskimos, Fellachen, Japanerinnen, Inderinnen, ausgewähltes Krankengut der Kliniken Düsseldorf, Meschede und Münster über 30 Jahre sowie umschriebene US-Bevölkerungsgruppen über 45 Jahren), scheinen einen Schutzfaktor darzustellen (Mac MAHON et al., 1970; WYNDER et al., 1960; LEVIN et al., 1964; BENDER et al., 1980; CRAIG et al., 1974; MEYER, 1968; SEGI et al., 1965). Eine mögliche Erklärung für diese schützende Wirkung liegt in der Tatsache, daß durch eine sehr lange Stillperiode eine langdauernde Unterdrückung der zyklischen Ovarialfunktion bewirkt wird (Tab. 4).

Im Tierexperiment konnten in der Milch brustkrebserkrankter Mäuse Viren isoliert werden, die für die Entstehung eines Mammakarzinoms verantwortlich gemacht werden. Epidemiologische Untersuchungen zum Vergleich des Risikos für ein Mammakarzinom zwischen gestillten Frauen und nicht gestillten ergaben, daß Muttermilchernährung keine Risikosteigerung für Brustkrebs ergibt und damit die Transmission eines entsprechenden Virus beim Menschen unwahrscheinlich ist (HAAGENSEN et al., 1981; HAAGENSEN, 1971; HENDERSON et al., 1974; SCHLOM et al., 1974; MOORE, 1974; MORGAN et al., 1974; TOKUHATA, 1969; WYNDER et al., 1960; BUCALOSSI u. VERONESI, 1959).

3.4 Kastration

Die Vorverlegung der Menopause durch eine chirurgische oder radiologische Behandlung vermindert das Brustkrebsrisiko. Je jünger die Frau zum Zeitpunkt der Ausschaltung der Ovarien ist, umso geringer ist für sie das Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken. Die größte Risikominderung läßt sich bei Frauen nachweisen, bei denen die Kastration vor dem 35. Lebensjahr vorgenommen wurde (HAAGENSEN et al., 1981; Mac MAHON et al., 1973; DUNN, 1969; HIRAYAMA et al., 1972; TRICHOPOULOS et al., 1972) (Tab. 1 u. 5).

Die Ausschaltung der ovariellen Funktion muß vollständig sein; eine erhaltene Teilfunktion wie nach einseitiger Ovariectomie oder Teilbestrahlung der Ovarien wegen Tumorbestrahlung im Unterbauch mindern das Brustkrebsrisiko nicht.

3.5 Strahlenexposition

Im Jahre 1949 wurde erstmals darauf hingewiesen, daß ionisierende Strahlen Brustkrebs induzieren können (NOHRMANN, 1949; GUTHORN, 1951; LOWELL et al., 1969; SCHOTTENFELD et al., 1963).

Frauen, die wegen einer postpartalen eitrigen Mastitis, Lungentuberkulose oder Pneumothorax radiologisch behandelt und wiederholt durchleuchtet wurden, entwickelten auf der betroffenen Seite wesentlich häufiger Brustkrebs als auf der gesunden (MacKENZIE, 1965; MYRDEN et al., 1969; METTLER et al., 1969; LAND, 1978, 1980) (Tab. 5).

Ferner zeigten Untersuchungen an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki, daß mit zunehmender Strahlendosis die Brustkrebshäufigkeit linear zunimmt, wenn die Frauen einer Dosis über 90 rad ausgesetzt waren. Dabei zeigte sich, daß das Brustdrüsengewebe junger Mädchen und Frauen wesentlich empfindlicher für ionisierende Strahlen zu sein scheint als das älterer Frauen (LAND et al., 1978, 1980; Mc GREGOR et al., 1977; WANEBO et al., 1968).

Eine der möglichen Erklärungen für die erhöhte Brustkrebsinzidenz nach Strahlenexposition, die auch im Rahmen einer Strahlentherapie wegen eines Mammakarzinoms in Form von Streustrahlung die zweite Brust treffen kann, beruht auf der Vermutung, daß die ionisierenden Strahlen zu einer Immundepression über längere Zeit führen. Dabei wird eine Verminderung der T-Lymphozyten zugunsten der B-Lymphozyten angenommen. Durch das relative Überwiegen der B-Lymphozyten entstehen größere Mengen von Antikörpern, die über eine Form des Endhancement das Krebswachstum begünstigen könnten (LEIS, 1975; BLACK et al., 1973; STJERNWARD et al., 1972; MEYER, 1970).

Im Rahmen der Früherkennung von Mammakarzinomen zeigt die Röntgenmammographie bislang die besten Ergebnisse. Durch die oben genannten Erfahrungen ergibt sich jedoch die Verpflichtung, den möglichen Nutzen durch Aufdeckung okkultter Mammakarzinome gegen das Risiko einer Brustkrebsinduktion abzuwägen. Erste Warnungen vor einer solchen Brustkrebsinduktion kommen von BAILAR (1976, 1977). Er verglich das Risiko einer Brustkrebsinduktion durch Mammographie mit der reduzierten Mortalität von Frauen, bei denen ein okkultes Mammakarzinom nur

Risikogruppen		Risikoverhalten	Quelle
Kastration vor dem 37. Lebensjahr		Größte Risikominderung (ca. 30-60%)	Mac MAHON et al., 1973 TRICHOPOULOS, et al., 1972 DUNN, J. E., Jr., 1969 HIRAYAMA et WYNDER, 1962
Hysterektomie, einseitige Ovariectomie, Teilbestrahlung der Ovarien, Tubenligatur		Keine Risikominderung	STOLL, B. A., 1976
Strahlendosisexposition	Ionisierende Strahlen	Karzinogen	MYREDEN, et al., 1969 METTLER, et al., 1969 Mac KENZIE, J., 1965 NOHRMANN, B. A., 1949
	Zunehmende Strahlungsdosis	Zunehmende Inzidenzrate (lineares Verhalten)	HAAGENSEN et al., 1981
	Mammographie Xerographie Bestrahlungen	Belastend im Alter unter 50 Jahren. Nutzen gegen Risiko abwägen, dabei die geringste akkumulierbare Dosis auf das Minimum reduzieren.	HAAGENSEN et al., 1981 BAILAR (zit. in HAAGENSEN et al., 1981) PAPAIIOANNOU, A. N., 1974
	Mädchen im Wachstumsalter der Brust	Empfindlicher als ausgewachsene Brust für ionisierende Strahlung	HAAGENSEN et al., 1981

Tabelle 5: Risikoverhalten nach gynäkologischen Eingriffen und Strahlenexposition.

durch dieses Verfahren entdeckt wurde. Diese Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, daß erst ab einem Lebensalter von 50 Jahren eine regelmäßige Screening-Untersuchung der Brust mit der Röntgenmammographie einen Vorteil bezüglich der Mortalität am Mammakarzinom erbringt. THOMSEN et al. (1981) vergleichen alltägliche Risiken wie Straßenverkehr und Zigarettenrauchen mit dem hypothetischen Risiko der Mammographie und kamen zu dem Ergebnis, daß das angenommene Risiko als statistisch gering zu betrachten ist und die Nutzen/Schaden-Relation eindeutig für die Durchführung der Mammographie spricht.

Die Bedeutung zur Zeit laufender Screening-Programme mit regelmäßigen Untersuchungen ab 30. oder 40. Lebensjahr liegt in der Aufdeckung okkultter Mammakarzinome in unterschiedlicher Häufigkeit (2% bei HOEFFKEN u. LANYI, 1973; 1,2 - 4% bei BENDER et al., 1980; 1,6 - 2% bei FRISCHBIER, 1977) (Tab. 6). Die Kosten/Nutzen-Analyse erbringt jedoch für solche Untersuchungen eine ungünstige Korrelation, so daß dieses Vorgehen von vielen Autoren abgelehnt wird.

Bezüglich der mammographischen Technik wird versucht, durch eine Dosisreduktion das Risiko auch für junge Frauen zu beseitigen oder bis zur Bedeutungslosigkeit zu verkleinern. Dabei könnte eine Verbesserung der Rastertechnik Anwendung finden; ferner könnten mehrere Mammographietechniken in Anpassung an das Alter der Patientin, ihre Risikolage sowie die Strahlentransparenz ihrer Brust angewandt werden. Dabei könnte

Autor	Zahl der Untersuchungen	Zahl der Karzino- nome	Klinisch okkult	Lymph- knoten- Metastasen	Bemerkungen
DOWDY et al. (1970)	1.735	17(9,8‰)	3	10	Komb. Reihenuntersuchung, 1 Ca. beidseits, 4 falsch neg. Fälle.
GERSHON-OCHE et al. (1967)	22.000	36(1,63‰)	20	11	Halbjährl. period. Reihen- untersuch. derselben 1.120 Frauen. In 3 Fällen bds. Karzinom
GRIESBACH (1969)	25.209	31(1,2‰)	12	12	Komb. Reihenuntersuch. von insges. 54 Karzinomen waren 23 röntg. okkult.
IRVINE u. JAMES (1969)	912	—	—	—	Komb. Reihenuntersuch. Weder röntg. noch klinisch waren Ca. zu find.
LANYI et al. (1970)	1.450	6(4,1‰)	4	1	Komb. Reihenuntersuchung
RASMUSSEN (1967)	1.450	12(8,3‰)	8	—	Persönliche Mitteilung
SCHERER u. SEIFERT (1968)	1.080	8(7,4‰)	5	2	Komb. Reihenuntersuch. 62 Pat. hatten Beschwerd.
STEVENS u. WEIGEN (1969)	4.706	14(2,9‰)	12	1	Jährl. period. kombinierte Reihenuntersuch. derselben 1.223 Frauen. 6 okkulte Ca. waren bei den wiederholten klin. Untersuch. tastb.
STRAX et al. (1967)	20.211	31(1,55‰)	18	12	Komb. Reihenuntersuch.
TORTORA u. a. (1967)	2.000	7(3,5‰)	4	1	—
WITTEN u. TURBER (1964)	5.014	8(1,5‰)	8	—	—
WOLFE (1965)	3.891	16(4,1‰)	16	2	—
Insgesamt	89.658	186(2,0‰)	110(59‰)	52(27,9)	—
BENDER et al. (1980)	10.161	1,2‰ 4,0‰	1,2‰ 4,0‰		Komb. Reihenuntersg. 3 falsch-neg. Bef. 5 Ca. nicht erkannt

Tabelle 6: Mammographische Trefferquote der groß angelegten Screeningprogramme (in HOEFFKEN/
LANYI (1973) und nach BENDER, H. G. u. Mitarb. (1980).

es sich von Vorteil erweisen, problematische Fälle in technisch optimal ausgerüsteten Zentren zu untersuchen (LAMMERS, Ref. bei THOMSEN et al., 1981).

Abschließend sollte eine neueingeführte Untersuchungstechnik nicht unerwähnt bleiben, die ohne Strahlenbelastung eine Darstellung der Gewebezusammensetzung ermöglicht. Es handelt sich um die „Nuclear Magnetic Resonance Tomographie“ (NMR-Tomographie) oder Kernspin-Tomographie. Bei diesem Verfahren werden mit Hilfe eines starken Magnetfeldes die Resonanzeigenschaften der Wasserstoffatomkerne im menschlichen Gewebe zur bildhaften Darstellung genutzt und somit anatomisch Strukturen in einer differenzierten Weise dargestellt. Zur Zeit ist dieses Verfahren allerdings für die Diagnostik von Brustdrüsenveränderungen nicht anwendungsreif.

4. Individuelle Umweltfaktoren

4.1 Ernährung

Diätetischen Faktoren wird eine Bedeutung im Rahmen der Mammakarzinomgenese und Weiterentwicklung zugeschrieben. Das relative Risiko adipöser Frauen liegt höher als bei Frauen mit kaloriengerechter Ernährung, es wird mit 2,0 bis 3,6-fach angegeben (THOMSEN et al., 1981; De WAARD et al., 1964, 1974). So konnte bei europäischen und amerikanischen Frauen eine deutlich höhere Brustkrebsinzidenzrate festgestellt werden als bei japanischen Frauen oder anderen asiatischen Bevölkerungsgruppen, die bei ausgeglichener Fett- und Kalorienzufuhr leben. Insbesondere die niedrige Inzidenzrate der Japanerinnen wird der fettarmen Ernährung zugeschrieben. (JOHNSON, 1974; De WAARD et al., 1969a, 1974; DE WAARD et al., 1964; WYNDER et al., 1960) (Tab. 7 u. 10). Auffällig ist, daß eine ständig erhöhte Kalorien- und Fettzufuhr einhergeht mit einer Senkung des Menarchealters. So ist in einigen europäischen Ländern, in denen sich die Ernährung in den letzten Jahrhunderten generell verbesserte und mit Fett anreicherte, das durchschnittliche Menarchenalter von 17 Jahren im Jahre 1730 auf das 13. Lebensjahr im Jahre 1960 zurückgegangen (JOHNSTON, 1974).

Risikogruppen	Risikoverhalten	Quelle
Adipöse Frauen insbes. in der Postmenopause	2,0 bis 3,6	THOMSEN et al., 1981 De WAARD et al., 1974 De WAARD et al., 1964
Erhöhte Kalorien- und Fettzufuhr	Erhöhte Inzidenzrate	WYNDER et al., 1960 THOMSEN et al., 1981 Hiervon zitiert: WYNDER, 1978 / De WAARD, 1978 / LOWENFELS and ANDERSON, 1977 / CARROLL, 1968
Emotioneller, psy- chosomatischer u. physischer Streß	Beeinflußt das Risiko steigernd, wahrscheinl. über erhöhte Prolaktin- sekretion.	BOHNET, H. G., 1981 BOHNET et al., 1980 STOLL, A. B., 1976
Mechanisches Trauma der Brust	Verschlimmert ein präexistierendes Karzinom.	LEIS, H. P., 1970 DONEGAN, W. L., 1967 PELNER, L., 1961 WYNDER et al., 1960
Experimentelles Trauma an Mäusen	Über Zwischen- stufen evtl. För- derung der Karzi- nomentwicklung möglich.	MALMGREN, R. A., 1951

Tabelle 7: Risikoverhalten bei Adipositas, Streß und nach mechanischem Trauma der Brust.

In diesem Zusammenhang muß auf die Tatsache eingegangen werden, daß die Gesamtmenge an Fettgewebe ein peripheres Metabolisierungsorgan für Steroide darstellt. So ist bekannt, daß in der Postmenopause in der Nebennierenrinde gebildete Steroide wie Androstendion im peripheren Fettgewebe in Östron umgewandelt werden. Das Ausmaß dieser Umwandlung hängt vom Ausmaß des Übergewichtes ab. Hiermit ergibt sich eine verstärkte Einwirkung von Östrogenen durch eine Senkung des Menarchenalters im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Fett- und Kalorienzufuhr sowie durch eine Adipositas während der Geschlechtsreifenzeit und in der Postmenopause.

4.2 Streß

Auch emotionellem Streß wird ein Einfluß auf die Entstehung und das Wachstum des Brustkrebses zugeschrieben. Durch das hypothalamohypophysäre System kommt es in Streßsituationen zu einer erhöhten Ausschüttung an Prolaktin, Wachstumshormonen, Gonadotropin und Kortikotropin. Der größte kokarzinogene Einfluß wird dem Prolaktin zugeschrieben (STOLL, B. A., 1976; TINDAL et al., 1972). Häufig verursacht psychischer und auch physischer Streß nur kurzzeitige Prolaktinerhöhungen. Bei Mammakarzinompatientinnen wurde jedoch eine permanent erhöhte Prolaktinsekretion gehäuft gefunden (BOHNET et al., 1980). Dies scheint mit der Erfahrung zu korrelieren, daß Frauen, die Brustkrebs entwickeln, häufig unter dauerhaftem emotionalem Streß gestanden haben; dieser emotionale Streß wäre ein möglicher ursächlicher Faktor für längerdauernde erhöhte Prolaktinwerte im Serum (Mac MAHON et al., 1973) (Tab. 7).

4.3 Mechanisches Trauma

Über den Einfluß eines mechanischen Traumas wie Stoß oder Sturz auf die Entstehung und das Wachstum eines Brustkrebses liegen nur wenige Berichte vor.

Experimentelle Untersuchungen an Mäusen zeigen, daß Traumen zur partiellen Sekretabflußbehinderung führen können und diese wiederum einen Stau verursachen, der zur Entstehung von Ernährungs- und Wachstumsstörungen des Milchgangepithels führen kann. Solche Veränderungen, die zunächst gutartig sind, können als Promotor für die Entstehung von bösartigen Erkrankungen angesehen werden (MALMGREN, 1951).

In einer Studie (MALMGREN, 1951) über 519 Frauen mit malignen und benignen Brusterkrankungen (322 Mastopathien, 197 Mammakarzinome) gaben 50 Patientinnen an, an der betroffenen Seite ein Trauma erlebt zu haben. Unter diesen 50 Frauen waren 33 mit einer Mastopathie und 17 mit einem Brustkrebs. Diese statistischen Angaben sprechen gegen einen inneren Zusammenhang zwischen einem vorangegangenen Trauma und einem Mammakarzinom. Weitere Untersuchungen konnten in gleicher Weise keine Beziehungen zwischen Trauma und Mammakarzinomentstehung bzw. -entwicklung beim Menschen beisteuern (HAAGENSEN et al., 1971, 1981; LEIS, 1970; DONEGAN, 1967; PELNER, 1961; WYNDER et al., 1960).

4.4 Medikamente

4.4.1 Östrogene

Die Zunahme der ovariellen Östrogenproduktion in der Pubertät ist eine der wesentlichen Ursachen für die beginnende Brustentwicklung des Mädchens. Wie bereits früher ausgeführt, ist das Brustdrüsengewebe ein Zielorgan verschiedenster Hormone, die das Wachstum und die Differenzierung dieses Organes beeinflussen. Das Brustdrüsenepithel bindet als östrogen-sensitives Organ die zirkulierenden Hormone in ihren Zellen und zeigt differenzierte Reaktionen.

Auch Tumorzellen eines Brustkrebses können Östrogen an spezifischen Rezeptoren binden und durch peripher zirkulierende Östrogenspiegel beeinflusst werden. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß das Wachstum eines experimentell erzeugten Mammakarzinoms in Abwesenheit der Hypophyse durch Östrogen nicht beeinflusst werden kann; jedoch kann Prolaktin in der Abwesenheit jeglicher Hormone der Ovarien und Nebennierenrinde das Wachstum eines Mammatumors beeinflussen.

Wegen des vermuteten Zusammenhanges zwischen Östrogenapplikation und Brustkrebs stellte sich konsequenterweise die Frage nach dem Risiko einer Brustkrebsinduktion.

In Europa wurde bislang keine Risikoerhöhung für Brustkrebs nach einer Langzeittherapie mit Östradiol, Östrogen-Androgen-Gemischen, Ovulationshemmern und konjugierten Östrogenen sowie Östriolverbindungen

gefunden (HAAGENSEN et al., 1971, 1981; BENDER et al., 1980; VÖLKER et al., 1980 a u. b; (Tab. 8); WYNDER et al., 1978; GAMBRELL et al., 1978; NACHTIGALL, 1977; VESSEY et al., 1975; BURCH et al., 1974; HENDERSON et al., 1974; ARTHES et al., 1974; GORDON et al., 1973; Royal College of General Practicioners, 1974; Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1973, 1974; VESSEY et al. 1971, 1972; GRAY et al., 1971; ARTHES et al., 1971; BURCH et al., 1971; LEIS, 1970; WILSON, 1962; ORY, 1982). Gelegentlich wird sogar von einer protektiven Wirkung gesprochen.

Andere Autoren vermuten eine Synkarzinogenese durch Östrogenapplikation (HOOVER et al., 1976; DALLENBACH-HELLWIG et al., 1970; HERTZ, 1969; FECHNER, 1970; IZSAK et al., 1968; GOLDENBERG et al., 1968; KIRSCHSTEIN et al., 1972; CLAYSON, 1970).

Die deutliche Diskrepanz zwischen den europäischen und amerikanischen Ergebnissen in diesem Zusammenhang beruht auf unterschiedlicher Anwendung der Östrogene. So erfolgt in der Mehrzahl der Fälle in den Vereinigten Staaten eine kontinuierliche Behandlung ohne Pause bzw. Gestagenapplikation. Auch lassen hohe prozentuale Behandlungszahlen darauf schließen, daß Indikationen, Kontraindikationen und Risikogruppen nicht in genügender Weise berücksichtigt werden.

Kriterium		Relatives Risiko	Pat.-Zahl	
			M.-Ca	Kontrolle
Präparat	Östrogenpräparationen insgesamt	0,89	39	42
	Konj. Östrogene	0,32	8	18
	Östriol	0,24	1	4
	Östrogen-Androgen-Komb.	0,96	4	4
	Östradiol	0,77	4	5
	Ovulationshemmer	1,11	15	13
	„Östrogene“, Bez. unbek.	1,12	14	12
Einnahmedauer bei Östrogenen allgemein	< 1 Jahre	1,36	17	12
	> 1 Jahr u. < 3 Jahre	0,67	7	10
	> 3 Jahre u. < 5 Jahre	0,72	3	4
	> 5 Jahre	0,36	3	8
Einnahmedauer von konjugierten Östrogenen	< 1 Jahr	0,48	3	6
	> 1 Jahr u. < 3 Jahre	0,48	2	4
	> 3 Jahre u. < 5 Jahre	0,24	1	4
	> 5 Jahre	0	0	2
Östrogen allgemein oder andere Risikofaktoren	Nulligravidität	0,58	7	10
	Hypertonus	1,48	8	5
	Adipositas	0,68	12	19

Tabelle 8: Relatives Risiko für das Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Östrogenart, seiner Einnahmedauer sowie allgemeiner Östrogeneinnahme in Koinzidenz mit anderen Risikofaktoren (nach VÖLKER et al., 1980).

Bei hoher und ggf. kontinuierlicher Applikation exogener Östrogene werden immer wieder Mammakarzinomentstehungen beobachtet: So bei Männern, die aus therapeutischen Gründen Östrogen verabreicht bekommen (Prostatakarzinom). Auch männliche Fabrikarbeiter, die bei der Herstellung eines synthetischen Östrogens mitarbeiten, entwickelten Brustkrebs (STOLL, 1976; BETZ et al., 1969). Neben der berufsbedingten Östrogenexpositionen wurde auch von östrogenhaltigen Cremes berichtet, die nach regelmäßiger Anwendung deutliche Zeichen der sexuellen Frühreife und auch eine Brustdrüsenvergrößerung bei einem dreieinhalbjährigen Mädchen hervorriefen.

LAURITZEN (1979) beurteilt Östrogene als fakultative Ko-Karzinogene, die unter bestimmten Bedingungen eine Krebsentstehung zu fördern vermögen.

Bezüglich risikosteigernder Bedingungen vonseiten der Patienten müssen folgende Faktoren erwähnt werden:

1. Familiäre Brustkrebsbelastung, vermutlich auch DNS-Repairstörungen;
 2. Immunschwäche;
 3. Ontogenetische Fehldildungen der Zielorgane der Östrogene;
 4. Einwirkung organotroper Karzinogene (ionisierende Strahlen, chemische Stoffe, onkogene Viren);
 5. Hohes Alter;
 6. Nulli-Oligo-Parität;
 7. Sterilität;
 8. Multiple Tumoren in der Anamnese;
 9. Adipositas und Stoffwechselstörungen (z. B. Diabetes mellitus).
-

Folgende Applikationsformen der Östrogene müssen als risikosteigernd angesehen werden:

1. Langzeitige hochdosierte Östrogengabe;
2. Kontinuierliche Behandlung ohne Pausen;
3. Applikation ohne Zusatz eines Gestagens in der zweiten Zyklushälfte.

Zur Zeit kann davon ausgegangen werden, daß alle das Wachstum und die Proliferation des Brustdrüsenepithels fördernde Hormone wie Östrogene, Androgene, Wachstumshormon, Prolaktin und andere einen Einfluß auf den Zeitpunkt der Entstehung und die Wachstumsrate sich entwickelnder oder präexistenter Brustkarzinome ausüben können. Dabei muß die sehr lange Latenzzeit von 20-30 Jahren von der Entstehung bis zur klinischen Manifestation eines Karzinoms in Rechnung gezogen werden.

Für die Östrogenbehandlung in der Postmenopause sollten folgende Richtlinien beachtet werden:

1. Eine Östrogenbehandlung bedarf einer Indikation;
 2. Kontraindikationen und Risikofaktoren sind zu berücksichtigen;
 3. Es ist mit der niedrigst möglichen Dosis zu behandeln, die die Beschwerden soeben behebt. Dabei soll auch auf lokale Behandlung zurückgegriffen werden;
 4. Die Behandlung sollte zyklisch erfolgen (Ausnahme: Östriolgabe). Eine Pause in der vierten Woche sollte eingelegt werden;
 5. In der zweiten Zyklushälfte sollte, wenn möglich, ein Gestagen zugesetzt werden;
 6. Die Therapie soll im allgemeinen nicht länger als 10 Jahre durchgeführt werden.
-

Neben der Aufnahme von Östrogenen mit Medikamenten soll noch darauf hingewiesen werden, daß viele Nahrungsmittel Östrogen-wirksame Substanzen enthalten. Dabei ist besonders zu beachten, daß das Fleisch unserer sog. Haustiere deutliche biologische Aktivitäten dieser Hormone aufweist (BOYLAND, 1967). Eine besonders hohe biologische Aktivität weist dabei die tierische Leber auf (HILL et al., 1971).

4.4.2 Reserpin

Der mögliche Einfluß von Rauwolfia-Alkaloiden wie Reserpin auf die Brustdrüse wird in Einzelfallbeobachtungen dargestellt, die über Galaktorrhoe bei Männern berichten (MULDER-de JONG et al., 1978). Andere Autoren (Boston Collaborative Drug-Surveillance Program, 1974; ARMSTRONG et al., 1974; HEINONEN et al., 1974; SCHOENTAL, 1974) berichten über eine Steigerung des Brustkrebsrisikos um das 2,0- bis 3,5-fache unter mehrjähriger Reserpin-Medikation (Tab. 9).

Folgende mögliche Kausalzusammenhänge vermögen diese Wirkung zu erklären:

1. Reserpin führt zu einer Prolaktinsekretionssteigerung, die, wie oben ausgeführt, einen stimulierenden Effekt auf das Brustdrüsenepithel ausübt.
 2. Immunsuppression. Reserpin unterdrückt die allergische Reaktion vom Spättyp; dies könnte körpereigene Abwehr gegen Tumorzellen und die Abwehr gegen Metastasenbildung vermindern.
-

Medikament		Risikoverhalten	Quelle
Östrogenpräparation insgesamt. Frauen nach jahrelanger Östrogenbehandlung („Pille“).		0,89	VÖLKER et al., 1980
		Bis auf Einzelfallbeobachtungen keine Risikoerhöhung festgestellt. Risikofaktor noch unbekannt.	BENDER et al., 1980 STOLL, B. A., 1976 STOLL, P., 1974 ARTHES et al., 1974 HOEFFKEN u. LANYI, 1973 Boston Col. D. S. P., 1973 VESSEY et al., 1972 LEIS, H. P., 1970 SCHEELE, et al., 1970 WOLF et al., 1969
Reserpin (z. B. Serpasil®)		Risikosteigerung um das 2,0- bis 3,5-fache.	ARMSTRONG et al., 1974 Boston Col. D. S. P., 1974 HEINONEN et al., 1974 SCHOENTAL, R., 1974
		Bei Männern wurde Gynäkomastie und Galaktorrhoe beobachtet.	MULDER - de JONG et al., 1978
Digitalis		Östrogenähnliche Effekte einschließlich der Gynäkomastie wurden vereinzelt beobachtet.	STOLL, B. A., 1976 LABRAM, C., 1965
P s y c h o p h a r m a k a	Diazepam	0,9	KAUFMAN, et al., 1982
	Benzodiazepine, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva MAO-Hemmer	Kein sicheres Risiko. Je fortgeschrittener, umso höherer Medikamentenverbrauch.	STOLL, B. A., 1976
L-Dopa		Möglicherweise Tumorregression beim Menschen und Tier.	MEITES et al., 1972 STOLL, B. A., 1972 PEARSON, O. H., 1972 FRIESEN, H. G., 1972 KLAIBAR et al., 1969 CLEMENS, et al. 1968

Tabelle 9: Risikoverhalten bei der Einnahme verschiedener Medikamente.

3. Reserpin als Präkarzinogen. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß Stoffwechselprodukte des Reserpins in ihrer chemischen Struktur Verbindungen ähneln, die bei Ratten Plattenepithelkarzinome der Nase induzieren bzw. sie ähneln anderen chemischen Verbindungen, die bei Mäusen Mamma- und Lebertumoren erzeugt haben.

Eine abschließende Bewertung ist nicht möglich. Klinische Beobachtungen sprechen bislang dafür, daß dem Reserpin eine fördernde Einflußnahme auf die Krebsentstehung der Brustdrüse zugesprochen werden können.

4.4.3 Digitalis

Unter der Dauermedikation mit Digitalis wurden östrogenähnliche Effekte wie z. B. Gynäkomastie bei Männern beobachtet (STOLL, 1976; LABRAM, 1965). Diese Beobachtungen geben z. Z. jedoch noch keinen Anlaß, Digitalis-Präparate als östrogenartig wirkend einzustufen und damit die Liste der Kontraindikationen der kontinuierlichen Östrogenapplikation auf die Digitalispräparate zu übertragen (Tab. 9).

4.4.4 Psychopharmaka

Bislang konnte kein Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von psychisch wirkenden Medikamenten und der Entstehung bzw. dem Wachstum von Brustdrüsenkarzinomen bei Frauen gesehen werden (KAUFMANN et al., 1982). Diese Untersuchungen erstrecken sich auf Benzodiazepine, Barbiturate, trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer.

So ließ sich das relative Risiko für Frauen, die über 6 Monate regelmäßig Diazepam eingenommen haben, mit 0,9 ermitteln (KAUFMANN et al., 1982) (Tab. 9).

Aus naheliegenden Gründen zeigt sich ein erhöhter Verbrauch von Psychopharmaka bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Hierbei lag der Verbrauch um das Zwei- bis Dreifache höher als bei Frauen einer Kontrollgruppe. Die Höhe des Psychopharmaka-Einsatzes korreliert direkt mit dem Stadium der Erkrankung.

4.4.5 L-Dopa

Experimentelle Untersuchungen an Tieren und beim Menschen beweisen, daß Hypothalamus-Läsionen das Wachstum von Mammakarzinomen einschränken können, während die Anwendung von L-Dopa einen fördernden Einfluß auf die Krebsentstehung haben kann. (CLEMENS et al., 1968; KLAIBER et al., 1969; STOLL, B. A., 1972; FRIESEN, 1972; MEITES et al., 1972) (Tab. 9).

4.4.6 Sonstige

An dieser Stelle sollen einige Medikamente erwähnt werden, die zu einer Gynäkomastie führen können. Diese Nebenwirkung tritt bei Metoclopramid und Cimetidin auf, hierbei wird eine Erhöhung des Serum-Prolaktins als Mittler der Wirkung angesehen (BOHNET, 1981; DAUBRESSE et al., 1977; MIGNON et al., 1982; DOMSCHKE et al., 1979/I).

Eine einseitige Gynäkomastie eines Mannes wurde nach einer Ranitidin-Gabe beobachtet (TOSI u. CAGNOLI, 1982).

Nach Clonidin tritt bei 0,5% der Patienten eine Gynäkomastie auf (ORESTI et al., 1971).

Spironolactone können neben anderen endokrinen Störungen wie Hodenatrophie und Impotenz auch eine Gynäkomastie hervorrufen (GREENBLATT et al., 1973).

Von einem männlichen Patienten, der wegen einer chronischen Polyarthritidis über längere Zeit mit D-Penicillamin behandelt wurde, wird eine linksseitige Gynäkomastie berichtet (REID et al., 1982). Auch Carmustin kann zu einer reversiblen Gynäkomastie führen. (LESSNER et al., 1974).

Nach Cannabis-Einnahme (Marihuana-Raucher) sind einige Gynäkomastiefälle bekannt geworden (HARMON et al., 1972).

5. Soziologische Faktoren

5.1 Geographie

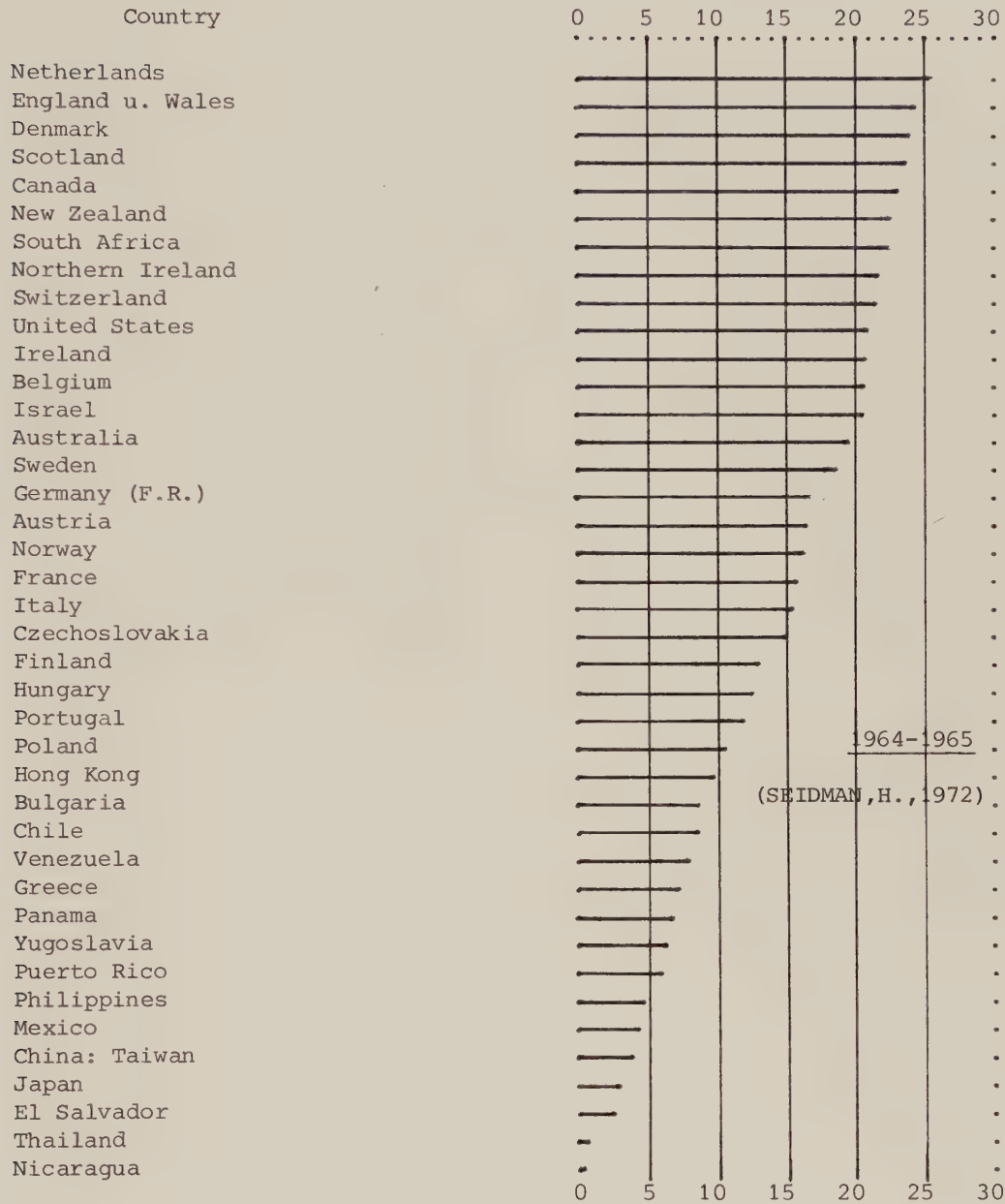
Die Analyse der regionalen Verteilung, d. h. die „geographische Pathologie“ der bösartigen Tumoren ist für Suche nach krebsbegünstigenden Faktoren in der Umwelt eine wichtige Voraussetzung. Örtliche und zeitliche Vergleiche der Brustkrebsmortalität ermöglichen Rückschlüsse auf Umweltbedingungen, auf Effekte therapeutischer Besonderheiten sowie auf die örtliche Effektivität von Krebsbekämpfungsmaßnahmen.

Ein Vergleich der Krebsmortalität durch SEIDMAN (1972) und SEGI (1981) zeigt für die Brustkrebsmortalität, daß die Rate in den Niederlanden und in Dänemark weltweit am höchsten ist. Ähnlich hohe Mortalitätsraten werden für die britischen Inseln, Canada, Neuseeland und Süd-Afrika angegeben. Im übrigen Mittel-Europa und in Skandinavien zeigen sich ähnlich hohe Sterberaten; in Süd-Europa sind sie niedriger. Die niedrigste Mortalität verzeichnet Mexiko, Taiwan, Japan, El Salvador, Thailand und Nikaragua (Tab. 10, 11, 12).

Im zeitlichen Ablauf betrachtet nimmt sowohl die Mortalität, als auch die Morbidität und die Alters-standardisierte Inzidenzrate des Brustkrebses in der ganzen Welt kontinuierlich zu. Nur Japan bildet eine Ausnahme. Hier zeigen sich konstante Inzidenzzahlen über Jahre hinweg. Die Altersinzidenz zeigt einen Anstieg bis zum 50. Lebensjahr, dann jedoch eine Wiederabnahme der Erkrankungshäufigkeit (Tab. 13, 14, 15, 16).

Geographisch-ethnische u. rassische Zugehörigkeit	Inzidenzrate Frauen (Altersstandardisiert auf 100.000)	Quelle
Entwickelte Länder, insbes. Europa und USA	Hohe Inzidenz. Vork.: 5-10mal häufiger als in Asien und Afrika	SEIDMAN, H. 1972 DOLL, R., 1972 STOLL, P., 1972
Wenig entwickelte Länder sowie Frauen kaukasischer Herkunft (Japan, China, Mexiko, Philippinen u. a.)	Niedrige Inzidenzrate	DOLL et al., 1970
Indianer	27,1 - 35,3	
Neger	16,0 - 54,1	
Japaner (in USA, Hawaii, Japan)	13,9 - 29,6	
Kaukasier (Weiße) - USA	77,3 - 85,4	
Nord-Europa (S/Dk/N/FN)	33,9 - 67,5	
Ost-Europa (H/Pl/R/YU)	20,5 - 38,5	
Vereinigtes Königreich	57,3 - 69,5	
Kanada	53,0 - 83,1	
Latein-Amerika	28,3 - 47,8	
Stadt	Höhere Inzidenzrate	
Land	Niedrigere Inzidenzrate	
Einwanderer aus Europa und Mexiko in den USA	Geringere Todesrate als Weiße in USA	LILIENFELD et al., 1972
Einwanderer aus Kanada und Großbritannien in den USA	Höhere Todesrate als Weiße in USA	
Stadt- und Landeinwanderer in den USA	Höhere Todesrate als im Herkunftsland	
Japanische, mexikanische und chinesische Einwanderer in den USA	Niedrigere Inzidenzrate. Anwesenheit eines unbekannten spezifischen „Brustkrebs-Schutzfaktors“.	BUELL, P., 1973

Tabelle 10: Risikoverhalten (Inzidenzrate auf 100.000 Frauen) in Abhängigkeit von der geographisch-ethnischen und rassischen Zugehörigkeit.



Annual Death Rate per 100.000 Females

Tabelle 11, Teil I: Die durchschnittliche jährliche Mortalitätsrate des Brustkrebses in verschiedenen Ländern der Welt bezogen auf 100.000 Frauen.

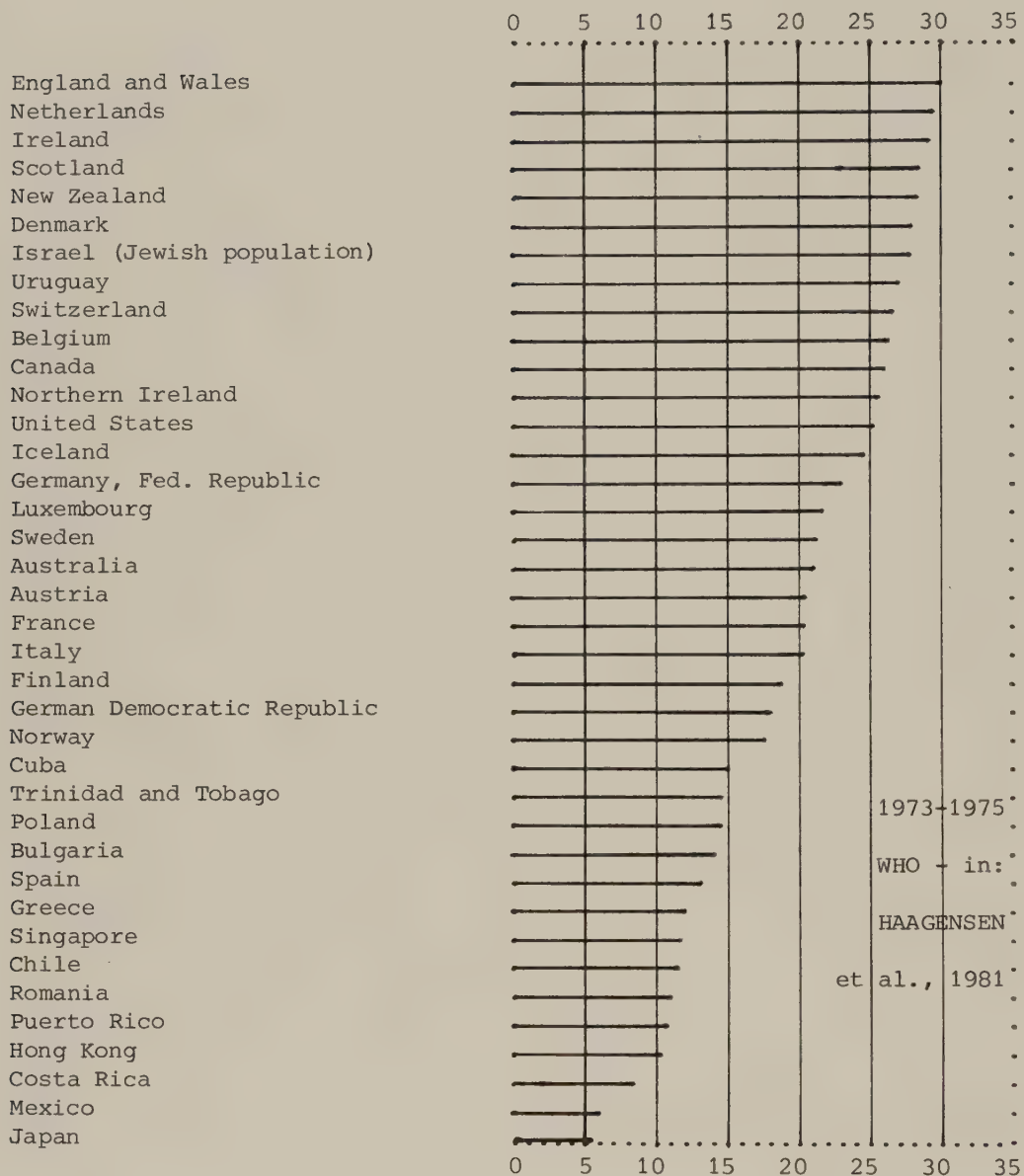


Tabelle 11, Teil II: Die durchschnittliche jährliche Mortalitätsrate des Brustkrebses in verschiedenen Ländern der Welt bezogen auf 100.000 Frauen.

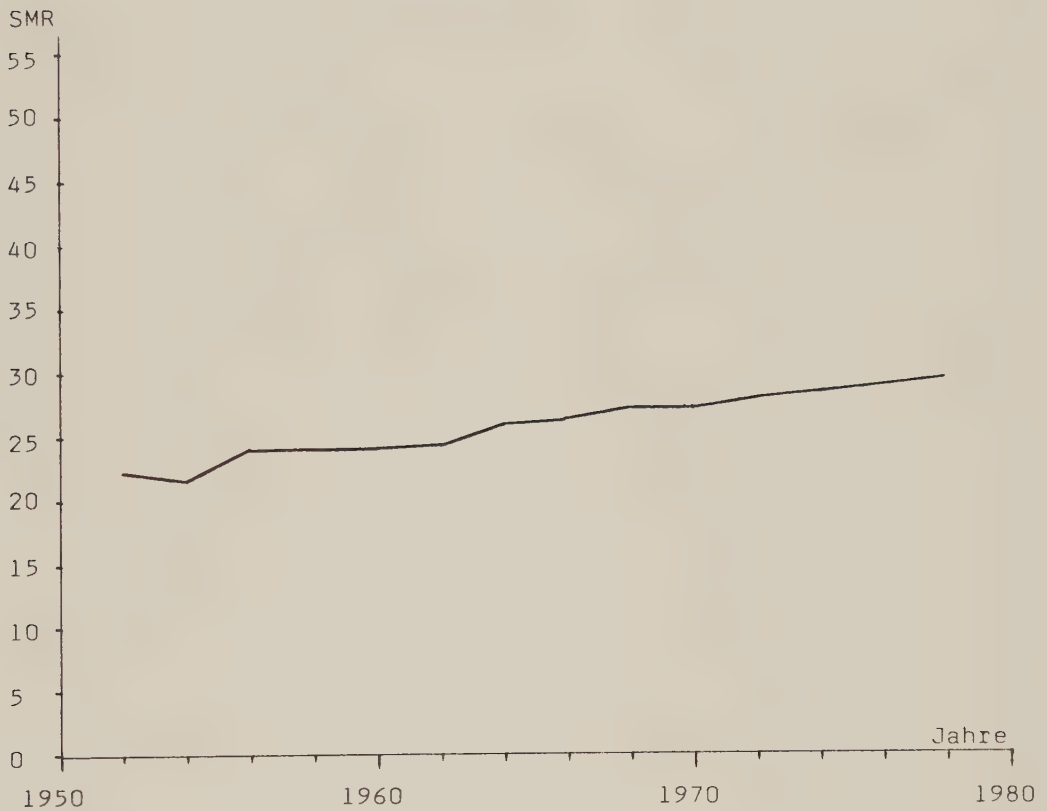
Land	Tumorart						
	Mamma-Ca.		Darm-Ca.		Magen-Ca.		Gesamte
	SMR	%	SMR	%	SMR	%	Ca.-Mort. (SMR)
Holland	38,3	22,5	25,6	15,0	15,2	8,9	170,2
Dänemark	36,7	19,2	27,9	14,6	12,4	6,5	190,9
Schweiz	36,0	23,2	19,2	12,4	14,5	9,3	155,3
Belgien	35,4	20,7	26,0	15,2	16,8	9,8	171,4
BR Deutschland	29,2	16,2	27,9	15,5	22,3	12,4	179,9
Ungarn	27,6	14,6	24,9	13,2	26,5	14,0	188,8
Österreich	27,1	15,2	27,1	15,2	23,6	13,2	178,4
Frankreich	26,7	18,7	21,6	15,1	11,0	7,7	143,1
Tschechoslowakei	24,5	14,4	26,7	15,7	23,6	13,9	170,3
Polen	18,3	12,7	12,6	8,8	21,2	14,7	144,0
Mitteleuropa	27,9	16,9	22,4	13,6	18,5	11,2	165,2

SMR = Standardisierte Mortalitätsrate

Tabelle 12: Die Mortalität der 3 häufigsten Krebsformen bei Frauen in 10 Ländern Mitteleuropas 1975 (WATERHOUSE et al., 1976; SEGI, M., 1981).

Todesrate in 1950 - 1951 auf 100.000 Frauen	Anzahl der Länder	
	Insgesamt	Mit erhöhter Todesrate in 1964 - 1965
0 - 4	1 (Japan)	0
5 - 9	2	2
10 - 14	5	5
15 - 19	6	5
20 - 24	10	6
Insgesamt	24	18

Tabelle 13: Die Verteilung der 24 Länder auf Brustkrebstodesraten in 1950 - 1951 und der zeitliche Trend zwischen 1950 - 1951 und 1964 - 1965 (von SEIDMAN, H., 1972).



SMR = Standardisierte Mortalitätsrate bezogen auf 100.000 Frauen.

Tabelle 14: Mortalitätsverhalten des Brustkrebses in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten 30 Jahren (nach SEGI, M., 1981 — aus der WHO Cancer Mortality Data Bank in Genf).

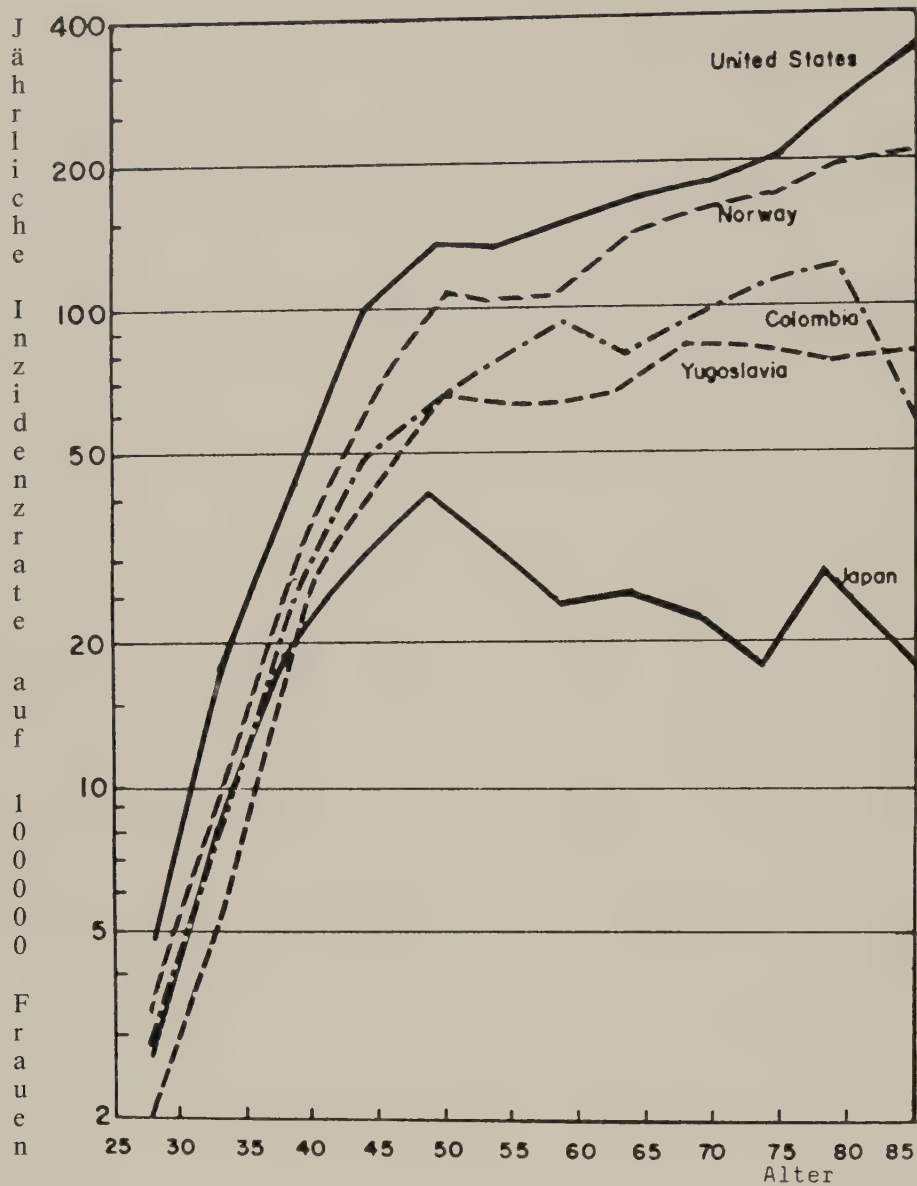


Tabelle 15: Die weibliche Brustkrebs-Inzidenzrate in Abhängigkeit vom Alter in 5 verschiedenen Ländern in der Periode um das Jahr 1965 herum (von SEIDMAN, H., 1972).

Anmerkung: Kolumbien (Cali): 1962-1966 / Japan (Durchschnitt der Miyagi Präfektur: 1962-1964 und Okayama Präfektur: 1966 / Norwegen: 1964-1966 / USA: 1966-1968 / Jugoslawien (Slov.): 1961-1965.

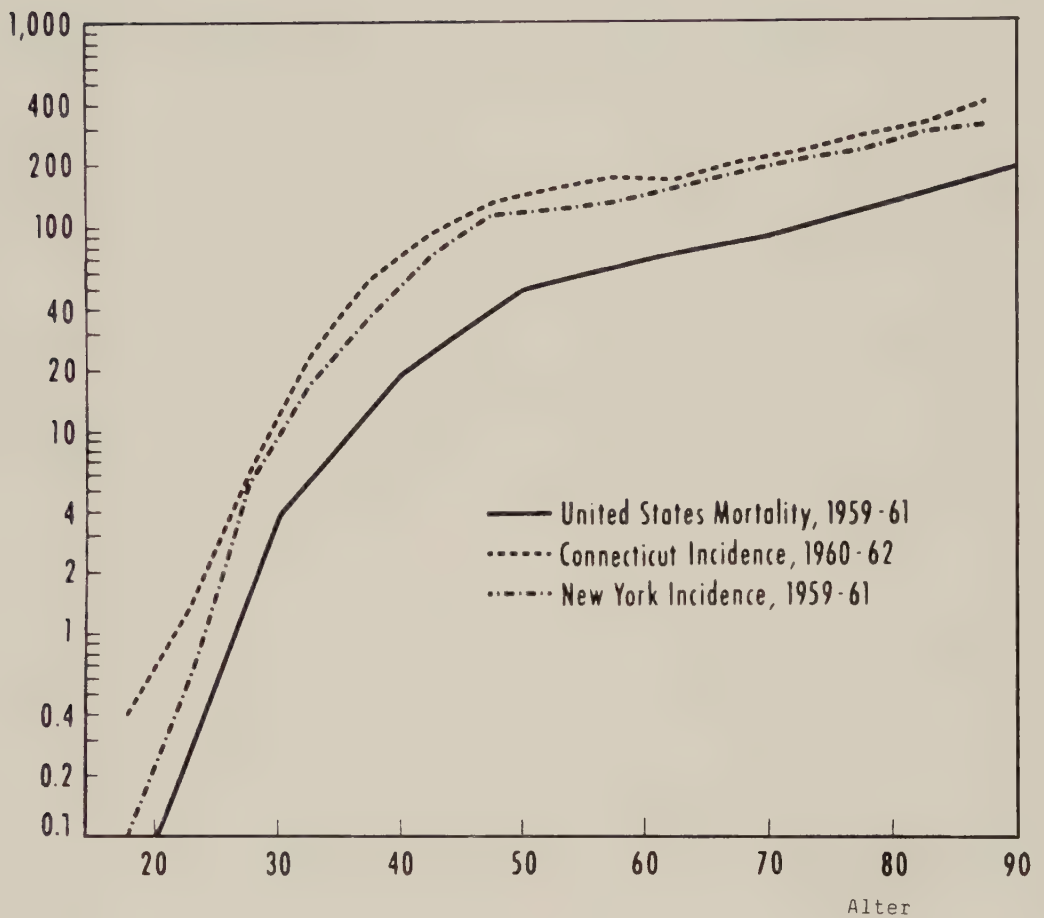


Tabelle 16: Die Todesrate maligner Brustneoplasmen in den Vereinigten Staaten: 1959-1961, die Inzidenzrate des Staates Connecticut: 1960-1962 und des Staates New York (gesondert New York-City): 1959-1961 in Abhängigkeit vom Alter bei weißen Frauen (LILIENFELD et al., 1972). Todesrate auf 100.000 Frauen.

Die insgesamt gestiegene Inzidenz der Brustkrebserkrankung ist zumindest teilweise auf eine verbesserte Diagnosestellung und Registrierung der Morbidität und Mortalität insbesondere in den europäischen Ländern zurückzuführen.

Die deutlich unterschiedliche geographische Verteilung der Brustkrebshäufigkeit wird rassischen und damit genetischen Faktoren und auch Umweltbedingungen angelastet.

Entscheidende Bedeutung wird den diätetischen Faktoren bei der unterschiedlichen Verteilung der Brustkrebshäufigkeit zugeschrieben (Mac MAHON et al., 1973; De WAARD, 1969). Eine deutliche Unterstützung erfährt die stärkere Bewertung der Umwelt durch eine Studie an 5 rassischen Gruppen, innerhalb derer die Japaner die niedrigste und die Amerikaner und Canadier die höchste Inzidenzrate an Brustkrebs aufweisen (DOLL et al., 1970) (Tab. 17).

Japanerinnen, die in die USA einwandern, zeigen eine deutliche Zunahme der Mammakarzinomhäufigkeit. Diese Zunahme zeigt sich deutlich jedoch erst in der zweiten Generation. Insgesamt erreicht die Gruppe der in den USA lebenden Japanerinnen jedoch nicht die Neuerkrankungsrate der weißen Bevölkerung der USA (Tab. 18). Die relativ rasche Adaptation an die Brustkrebsinzidenz in den USA trotz einer Aufrechterhaltung des kulturellen Musters des Geburtslandes läßt den Umwelteinfluß als bedeutend erkennen. Zweierlei muß zur Auswertung dieser Studie angemerkt werden:

Rasse / ethnische Gruppe	Geographische Fläche	*Altersstandardisierte Inzidenzrate auf 100.000 Frauen pro Jahr	Verhältnis d. höchsten zu niedrigsten Rate
Indiana (Farbige)	Südafrika: Cape Province	35,3	1,26
	Südafrika: Natal	27,1	
	Indien: Bombay	28,0	
Neger (Schwarze)	Rhodesien: Bulawayo	54,1	3,38
	USA: Alameda County	53,1	
	Nigeria: Ibadan	17,7	
	Südafrika: Cape Province	17,6	
	Südafrika: Natal	16,0	
Latein-Amarikana	USA: El Paso, Texas	42,2	1,68
	Jamaika: Kingston u. St. Andrew	47,8	
	Kolumbien: Cali	37,0	
	Puerto Rico	28,3	
Japaner	USA: Hawaii	29,6	2,13
	Japan: Okayama Präfektur	16,0	
	Japan: Miyagi Präfektur	13,9	
Kaukasier (Weiße)	+ USA: Alameda County	85,4	4,17
	+ USA: Nevada	77,3	
	+ Kanada: Manitoba	83,1	
	+ Kanada: Neufundland	53,0	
	Nordeuropa: Schweden	67,5	
	Dänemark	62,5	
	Norwegen	56,2	
	Finnland	39,9	
	+ Vereinigtes Königreich: England, Birmingham Region	69,5	
	Schottland	57,3	
	Osteuropa:		
	+ Ungarn, Miskolc	33,5	
	Ungarn, Kreis Szaboles-Szatmar	22,6	
	+ Polen: Stadt Warschau	38,5	
	Polen: 4 ländliche Gebiete	20,5	
	Rumänien: Banat Region	34,0	
	Jugoslawien: Slovenien	30,5	

*) Standardisiert auf die europäische Population.
+) Regionen innerhalb dieser Länder mit der höchsten und niedrig. Inzidenzrate.
Tabelle 17: Altersstandardisierte Inzidenzrate des Brustkrebses ethnischer Gruppen und geographischer Gebiete (DOLL et al., 1970).

	Japanerinnen				Weiße	
	Issei (Einwand.)		Nisei (2. Generat.)			
	1956 bis 1962	1968 bis 1972	1956 bis 1962	1968 bis 1972	1959 bis 1961	1969 bis 1971
Anzahl der Todesfälle	14	7	11	33	6.024	7.990
Alters- angepaßte Todesrate*	7,4	11,5	14,6	22,8	45,7	48,4

*) Für Frauen vom 35. bis 64. Lebensjahr.

Tabelle 18: Durchschnittliche jährliche Brustkrebs-Todesrate (auf 100.000 Frauen) für Japanerinnen und weiße Frauen in Californien innerhalb von 2 Perioden (BUELL, P., 1973).

1. Die Anzahl der Fälle, die zur Untersuchung herangezogen wurden, war gering (BUELL, 1973 (Tab. 14); Mac MAHON et al., 1973) und
2. bleibt auch nach langem Aufenthalt in den USA ein Restschuttfaktor gegen das Mammakarzinom bestehen? Dieser Schuttfaktor erstreckt sich nicht auf andere Tumorformen wie Colonkarzinom und Pankreaskarzinom (BUELL et al., 1965).

US-Einwanderer aus Europa, Mexiko und Canada, deren Brustkrebshäufigkeit im Herkunftsland niedriger liegt als bei der weißen Bevölkerung der USA, entwickelten im Laufe der Jahre eine ähnliche Inzidenzrate wie die weißen Frauen in den USA. Demgegenüber nahm die Inzidenz von Frauen aus Großbritannien, die über der Inzidenz der weißen Frauen in den Vereinigten Staaten lag, nach Einwanderung ab und erreichte den ortsüblichen Stand (Tab. 19).

Der beschriebene Mortalitätswandel nach Einwanderung trifft sowohl für Frauen aus städtischer, als auch aus ländlicher Gegend im Herkunftsland und Einwanderungsland zu. Insgesamt liegen die Erkrankungsziffern in ländlichen Gegenden niedriger als in städtischer Umgebung (LILIENFELD et al., 1972; DOLL et al., 1970; BUELL, 1973; STASZEWSKI et al., 1965) (Tab. 19, 20).

5.2 Sozioökonomischer Status

Aus epidemiologischen Untersuchungen geht hervor, daß das Mammakarzinom häufiger bei Frauen mit höherem sozioökonomischen Status auftritt. Diese Frauen zeichnen sich durch ein höheres Ausbildungsniveau

Herkunftsland	Inzidenz im Herkunfts- land	Auswanderer		
		Durchschnitt- liche Inzidenz in den USA*	Städtische Gebiete (Stadt)	Nicht- städtische Gebiete (Land)
Mexiko	4,0	13,4	14,4	10,4
Polen	7,1	20,3	20,8	14,5
Jugoslawien	7,3	15,5	16,0	12,1
Ungarn	12,5	23,0	23,5	20,1
Tschechoslowakei	13,9	21,9	21,8	24,9
Finnland	14,1	20,3	19,5	25,7
Italien	15,0	19,5	20,0	14,6
Österreich	16,9	25,5	26,5	17,5
Norwegen	17,4	18,6	18,6	19,0
Schweden	20,3	21,7	20,8	26,0
Irland	20,7	33,1	32,5	38,3
Kanada	24,2	27,3	28,2	24,4
Vereinigtes Königreich	24,4	22,2	22,6	20,1

*) Inzidenzrate weißer US-Frauen = 22,3

Tabelle 19: Altersangepaßte Brustkrebs-Todesrate auf 100.000 Frauen für Einwanderer in städtischer oder ländliche Gebiete in den USA sowie ausgewählter Länder von 1956 bis 1961 und für Ansässige ihrer Ursprungsländer im Jahre 1960 (von LILIENFELD et al., 1972).

Land	Gebiete		Altersstandardisierte Inzidenzrate auf 100.000 Frauen		Verhältnis der Stadt zu Land Inzidenz- rate
	Stadt	Land	Stadt	Land	
Norwegen	Ges. Stadt	Ges. Land	63,2	50,4	1,25
Polen	Stadt Warschau	4 ländl. Gebiete	38,5	20,5	1,22
Ungarn	Miskolc	Kreis Szaboles- Szatmar	33,5	22,6	1,48

Tabelle 20: Inzidenzrate des Brustkrebses städtischer und ländlicher Gebiete in drei europäischen Ländern (von DOLL et al., 1970).

sowie ein höheres Einkommen aus. Allerdings bieten diese Feststellungen wenig ätiologische Faktoren. Sie gewinnen erst im Zusammenhang mit anderen Verhaltensweisen eine Bedeutung: Der Ausbildungsstand korreliert mit dem Familienstand und der Schwangerschaft: Die auf höherem sozioökonomischen Niveau befindlichen Frauen heiraten später und werden relativ spät schwanger, haben insgesamt wenig Kinder und stillen kürzer und seltener. Das erhöhte Einkommen geht einher mit erhöhter Kalorien- und Fettzufuhr (LILIENFELD et al., 1972; ZIPPIN et al., 1971; SHAPIRO et al., 1968; WYNDER et al., 1960) (Tab. 21).

Aus West-Indien wird berichtet, daß die relativ reichen Parsen häufiger an Brustkrebs erkranken und seltener an Uteruskarzinomen im Vergleich zu anderen indischen Gemeinschaften (Hindus, Moslems, Christen, Juden). Sie heiraten seltener und haben weniger Kinder, das Intervall zwischen der Heirat und der ersten Geburt liegt weit auseinander (PAYMASTER u. GANGADHARAN, 1972).

5.3 Familienstand

Auch der Familienstand gewinnt indirekte Bedeutung: Statistische Auswertungen zeigen, daß alleinstehende Frauen unabhängig von ihrer geographischen und ethnischen Zugehörigkeit ein höheres Risiko für die Entstehung eines Brustkrebses aufweisen als verheiratete Frauen (FRAUMENI et al., 1969; WAGONER et al., 1967; RAMAZZINI, 1973; LANCASTER 1951 / Australien; PAYMASTER u. GANGADHARAN, 1972 / Indien; WYNDER et al., 1960 / Indien; STEWART et al., 1966 / Israel; SHAPIRO et al., 1968 / USA, LILIENFELD, 1956 / USA; WYNDER et al., 1960 /

Risikogruppen	Risikoverhalten	Quelle
Höherer sozioökonomischer Status	Höhere Brustkrebsrate	LILIENFELD et al., 1972 PAYMASTER et al., 1972 ZIPPIN et al., 1971 SHAPIRO et al., 1968 WYNDER, E. L., 1960
Unverheiratete und alleinstehende Frauen, insbesond. in der Postmenopause und unabhängig von der geographischen und ethnischen Zugehörigkeit.	Höheres Risiko	PAYMASTER et al., 1972 FRAUMENI et al., 1969 SHAPIRO et al., 1968 WAGONER et al., 1967 STEWART et al., 1966 WYNDER et al., 1960 LILIENFELD et al., 1956 LANCASTER, H. O., 1951 RAMAZZINI, B., 1713
Verheiratete Frauen	Niedrigeres Risiko	LILIENFELD, A. M., 1956
Künstliche Menopause bei Alleinstehenden	Reduziert das Risiko	LILIENFELD, A. M., 1956
Nonnen (Massachusetts und New York sowie die Verona-Studie)	1,4 bis 1,5-fach höheres Risiko als Frauen der Gesamtbevölkerung	Zit. v. HAAGENSEN et al., 1981: RIGONI-STERN, 1842 u. 1959

Tabelle 21: Risikoverhalten in Abhängigkeit vom Sozioökonomischen Status und Familienstand.

Japan; Mac MAHON et al., 1970 — eine internationale Untersuchung in 7 ausgewählten Städten von Nord- und Südamerika, Europa und Asien) (Tab. 21).

Im Hinblick auf die bereits erwähnten Risikofaktoren muß dabei bedacht werden, daß alleinstehende Frauen seltener einer künstlichen Menopause zugeführt werden, daß sie zumeist Nulliparae sind und somit dem Schutzeffekt einer Schwangerschaft entgehen.

6. Diskussion und Schlußfolgerungen

Zu den sog. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bei der Frau ist eine kaum noch überschaubare Fülle an Publikationen mit teilweise widersprüchlichen Aussagen veröffentlicht worden. Diese Vielzahl der Mitteilungen sollte nicht als Ausdruck eines besonders großen Wissens über die pathogenetischen Faktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms gewertet werden, sondern ist vielmehr ein Indikator für die Tatsache, daß infolge der mangelhaften Kenntnisse noch zahlreichen spekulativen und hypothetischen Theorien Raum zur Verfügung steht. Dieses Faktum ist von umso größerer praktischer Bedeutung, als durch manche der wenig fundierten Mitteilungen zahlreiche Frauen unnötigerweise verunsichert und belastet werden.

Das begrenzte Wissen und die erhebliche Unsicherheit über die bei der Entstehung des Mammakarzinoms involvierten Faktoren lassen sich u. a. auf folgende Faktoren zurückführen:

Nicht wenige der epidemiologischen Arbeiten zur Frage der Risiko-Erhöhung durch spezifische Faktoren lassen den Verdacht auf methodische Schwächen aufkommen. Die Aussagen beruhen auf relativ kleinen Fallzahlen und der konsequente Beweis einer pathogenetischen Kette zwischen verschiedenen Einflüssen und Schritten wird durch plausibel klingende, aber nicht belegte Schlußfolgerungen ersetzt.

Es ist dringend notwendig, daß die vorliegenden Mitteilungen auf ihre methodische Solidität hin überprüft werden, so daß die Verunsicherung von Frauen über eine mögliche Karzinomgefährdung und von Ärzten in der Frage der Notwendigkeit, der Intensität und der Zeitintervalle von Früherkennungsmaßnahmen beendet wird. Möglicherweise ist dieses Ziel auch nur durch neue größere und entsprechend kompetente Studien zu erreichen.

Ein weiterer Grund für den Umstand, daß zahlreiche, aber nicht sehr eng mit dem Mammakarzinom verbundene Risikofaktoren angeschuldigt werden konnten, könnte möglicherweise dadurch zu erklären sein, daß für die Entstehung und Entwicklung des Mammakarzinoms mehrere Faktoren ineinander greifen, so daß konsequenter für einen Einzelfaktor kein stark determinierender Einfluß nachgewiesen werden kann. Für jeden einzelnen der an diesem Kombinationseffekt beteiligten Faktoren wäre demzufolge ein statistisch sicherbarer, aber wenig direkter Zusammenhang nachzuweisen.

Ein weiteres Problem für die Untersuchung der Risikofaktoren für das Mammakarzinom dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit darin liegen, daß sich alle Untersuchungen auf den Sammelbegriff „Mammakarzinom“ beziehen. Dabei bestehen schon seit längerer Zeit Hinweise darauf, daß es sich bei dem Mammakarzinom um ein breiteres Spektrum verschiedener biologischer Krankheitsverläufe handelt. Beispielsweise wurde das zweigipflige Muster in der altersbezogenen Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms als Hinweis darauf gedeutet, daß unterschiedliche Einfluß-

faktoren für jeden der beiden Gipfel verantwortlich sein müßten. Eine derartige Gegebenheit müßte natürlich auch zu einer weniger ausgeprägten Bedeutung der Risikofaktoren führen, da sich die jeweils für die einzelnen Arten des Mammakarzinoms überlappen und bei der Überprüfung am Gesamtmaterial des Mammakarzinoms weniger ausgeprägt würden.

Bis in den angesprochenen Fragen eine größere Klarheit gewonnen wird, müssen die bisher vorliegenden Erkenntnisse für die praktische Anwendung genutzt werden.

Die zahlreichen, in die Überlegungen einbezogenen funktionellen Faktoren für die mögliche Entwicklung eines Mammakarzinoms besitzen keine derart ausgeprägte Bedeutung, daß sie Zuordnungsaspekte für die Art der Durchführung und die Zeitintervalle der Früherkennungsuntersuchungen ergeben würden. Sie sollten allerdings bei folgenden Aspekten berücksichtigt werden:

1. Mammakarzinom-Belastung in der unmittelbaren weiblichen Verwandtschaft,
2. früher vorgenommene Gewebeuntersuchungen aus der Mamma mit dem Nachweis von ausgeprägten typischen Proliferationen,
3. zuvor behandeltes kontralaterales Mammakarzinom.

Möglicherweise könnte diese Liste noch um die Patientinnen ergänzt werden, die nach dem 35. Lebensjahr ihr erstes Kind geboren und nicht gestillt haben.

Ist einer der oben angegebenen Gesichtspunkte gegeben, empfehlen wir eine jährliche mammographisch-klinische Mammakontrolle. Führt man die drei genannten Risiko-Stigmata auf einen gemeinsamen Faktor zurück,

so ist es der mögliche Rückschluß auf das morphologische Bild des Mamma-Parenchyms, der maßgebend für die intensiveren Überwachungsmaßnahmen ist. Wir wissen, daß bei Frauen, die nahe verwandte weibliche Familienmitglieder mit Mammakarzinomen sind, proliferative und karzinomatöse Gewebeveränderungen in ihren Mammae aufweisen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Mutter an einem prämenopausalen beidseitigen Mammakarzinom erkrankt war. Bioptisch gesicherte atypische Proliferationen lassen darauf schließen, daß bei einem Großteil der Frauen entsprechende Veränderungen in anderen Mammaparenchymabschnitten anzunehmen sind. Bei einem Auftreten eines Mammakarzinoms einer Seite ist mit einer 20- bis 30%igen Wahrscheinlichkeit mit entsprechenden Veränderungen in der kontralateralen Mamma zu rechnen.

Da auch diagnostische Verfahren zur sicheren Erkennung von frühen Formen des Mammakarzinoms fehlen, besteht ein großes Dilemma. Erst wenn genauere Vorstellungen über die Entwicklung der Mammakarzinomkrankung und der an ihr beteiligten Einflußgrößen entwickelt worden sind, werden sich bei gleichzeitiger Erarbeitung entsprechender Diagnosemethoden grundlegende Verbesserungen ermöglichen lassen.

7. Zusammenfassung

Die zahlreichen untersuchten möglichen Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms werden anhand der Literatur diskutiert. Es werden die aus klinischen und experimentellen Untersuchungen abgeleiteten Schlußfolgerungen dargelegt und mit den funktionellen und pathologischen Abläufen im Mammadrüsenparenchym korreliert. Das vorliegende umfangreiche Literaturvolumen kann nicht als Ausdruck eines entsprechend umfassenden Wissens gewertet werden, sondern ist Ausdruck der Tatsache, daß mangels entsprechend fundierten Wissens noch zahlreiche Hypothesen für die Begründung verschiedener Konzepte herangezogen werden. Mögliche Ursachen des derzeit unsicheren Wissens können darin liegen, daß die vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen auf nicht fundierter Methodik beruhen, daß ein auf zahlreichen, sich kombinierenden Einflußgrößen stützendes pathogenetisches Konzept für die Entwicklung des Mammakarzinoms nicht zuläßt, daß Einzelfaktoren mit entsprechender Trennschärfe herausgearbeitet werden können und daß schließlich die Krankheit „Mammakarzinom“ ein Spektrum von Tumorarten mit unterschiedlichen pathogenetischen Grundlagen darstellt. Auf Grund der jetzigen Kenntnisse erscheinen jährlich mammographisch-klinische Untersuchungen bei Patientinnen mit folgenden Merkmalen erforderlich:

1. Das Auftreten eines Mammakarzinoms in der näheren weiblichen Verwandtschaft,
 2. eine bioptisch gesicherte stark atypische Proliferationsneigung des Mammaparenchyms,
 3. ein zuvor behandeltes kontralaterales Mammakarzinom.
-

8. Literaturverzeichnis

- ADAMI, H. O. et al. Reproductive history and risk of Breast cancer.
Cancer 41 (1978) 747
- AIRD, I. The blood groups in relation to peptic ulceration and
BENTALL, H. H. carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus.
MEHIGAN, J. A. Br. Med. J. 2 (1954) 315
ROBERTS, J.
- ANDERSON, V. E. In Variables Related to Human Breast Cancer,
GOODMAN, H. O. University of Minnesota Press,
REED, S. Minneapolis, 1958
- ANDERSON, D. E. Some characteristic of familial breast cancer.
Cancer 28 (1971) 1500
- ANDERSON, D. E. A genetic study of human breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 48 (1972) 1029
- ANDERSON, D. E. Genetic study of breast cancer:
Identification of a high risk group.
Cancer 34 (1974) 1090
- ARMSTRONG, B. Retrospective study of the association between use of
STEVENS, N. rauwolfia derivatives and breast cancer in women.
DOLL, R. Lancet 2 (1974) 672
- ARTHES, F. G. The pill, estrogens and the breast.
SARTWELL, P. E. Epidemiologic Aspects.
LEWISON, E. F. Cancer 28 (1971) 1392
-

-
- ARTHES, F. G.
SARTWELL, P. E.
LEWISON, E. F.
TONASCIA, J.
- Breast cancer, estrogens and the pill.
Presented at the XI International Cancer Congress,
Florence, Italy, 1974
also: The pill, estrogens and the breast.
Epidemiologic aspects.
Cancer 28 (1967) 1391
- ATKINS, H. J. B.
BULLBROOCK, R. D.
FALOONER, M. A.
HAYWARD, J. L.
Mac LEAN, K. S.
SCHURR, P. H.
- Ten years experience of steroid assays in the
management of breast cancer.
Lancet II (1968) 1255-1260
- AXEL, R.
SCHLOM, J.
SPIEGELMAN, S.
- Presence in human breast cancer
of RNA homologous to mouse mammary tumor
virus RNA.
Nature 235 (1972) 32
- BADELLINO, F.
SANTORO, L.
LESCA, F.
PANAZZOLO, A.
BIANCO, R.
- Risultati in 125 ovariectomie per cancro mammario,
con particolare riguardo alla risposta in relazione al
gruppo sanguigno.
Cancro 26 (1973) 45
- BAILAR, J. C.
- Mammography: A contrary view:
Ann. Intern. Med. 84 (1976) 77
- BAILAR, J. C.
- Screening for early breast cancer:
pros and cons.
Cancer 39 (1977) 2783
- BENDER, H. G.
JESDINSKY, H. J.
- Mass Screening and Histology — Economic Factors.
In: E. GRUNDMANN u. L. BECK (editors).
Early Diagnosis of Breast Cancer.
Cancer Campaign, Vol. I. Gustav-Fischer-Verlag,
Stuttgart, New York (1978)
-

-
- BENDER, H. G.
BERSTER, H.
FISCHEDICK, O.
GREUEL, H.
JESDINSKY, H. J.
RETSCH, H. H.
SCHNEPPER, E.
- Früherkennung des Mammakarzinoms.
Ergebnisse einer kooperativen Studie mit 10.000
klinischen und mammographischen Untersuchungen.
Ges. zur Bekämpfung der Krebskrankheiten
Nordrhein-Westfalen e. V.
Mitteilungsdienst, Nr. 30, April 1980
- BETZ, D. et al.
- Z. Gesamte Hyg. 15 (1969) 924
- BLACK, M. M.
BARCLAY, T. H.
CUTLER, S. J.
HANKEY, B. F.
ASIRE, A. J.
- Association of atypical characteristics of benign breast
lesions with subsequent risk of breast cancer.
Cancer 29 (1972) 338
- BLACK, M. M.
LEIS, H. P., Jr.
- Cellular responses to autologous breast cancer tissue
— Sequential observations.
Cancer 32 (1973) 384
- BLACKWINKEL, K.
JACKSON, A. S.
- Some features of breast cancer and thyroid deficiency.
Cancer 17 (1964) 1174
- BOHNET, H. G.
GABEL, A. K.
KREUTZER, P.
- Prolactin secretion pattern in patients with mammary
tumors.
Prog. reprod. Biol. Vol. 6, pp. 172-178,
Karger-Verlag, Basel (1980)
- BOHNET, H. G.
- Prolaktin und seine Bedeutung für die Frau.
Grosse-Verlag, Berlin (1981)
(FDF - 9)
- BOOT, L. M.
- Induction by prolactin of mammary tumors in mice.
Dissertation (1969)
Nord-Hollandse Uitgevers Maatschappij.
-

-
- | | |
|--|---|
| Boston Collaborative
Drug Surveillance Programme. | Oral contraceptives and venous thromboembolic
disease Surgically confirmed gall-bladder disease, and
breast tumors.
Lancet (1973) 1399 |
| Boston Collaborative
Drug Surveillance Programme. | Reserpine and breast cancer.
Lancet 2 (1974) 669 |
| Boston Collaborative
Drug surveillance Programme 1974 | Cancer I, 1399 (1973) 1974 |
| BOTTOMLEY, R. H.
TRAINER, A. L.
CONDIT, P. T. | Chromosome studies in a „cancer family”.
Cancer 28 (1971) 519 |
| BOYNS, A. R.
COLE, E. N.
GRIFFITHS, K.
ROBERTS, M. M.
BUCHAN, R.
WILSON, R. G.
FORREST, A. P. M. | Plasma prolactin in breast cancer.
Eur. J. Cancer 9 (1973) 99 |
| BOYLAND, E. | Natural oestrogens and the safe level of oestrogen
intake.
Tumori 53 (1967) 19 |
| BRINKLEY, D.
CARPENTER, R.
HAYBITTLE, J. | An anthropometric study of women with cancer.
Br. J. Brev. Soc. Med. 25 (1971) 65 |
| Brit. Med. J. Annotation | The Thyroid and Breast Cancer.
1 (1974) 472 |
| BROCA, P. | Traité des Tumeurs.
Asselin, Paris (1866) |
-

-
- BUCALOSSI, P.
VERONESI, U.
PANDOLPHI, A.
- Il problema dell' ereditaneta neoplastica nell' uomo.
2. Il cancro della mammella.
Tumori 40 (1954) 365
- BUCALOSSI, P.
VERONESI, U.
- Researches on the etiological factors in human breast cancer. Acta Union Internationale Contre le cancer 15 (1959) 1056
- BUCKWALTER, J. A.
WOHLWEND, E. B.
COLTER, D. C.
TIDRICK, R. T.
KNOWLER, L. A.
- ABO blood groups and disease.
J. A. M. A. 162 (1956) 1210
- BUELL, P.
DUNN, J. E., Jr.
- Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California.
Cancer 18 (1965) 656
- BUELL, P.
- Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women.
J. Natl. Cancer Inst. 51 (1973) 1479
- BURCH, J. C.
BYRD, B. F.
- Effects of Long-Term Administration of Estrogen on the Occurrence of Mammary Cancer in women.
Ann. Surg. 174 (1971) 414
- BURCH, J. C.
BYRD, B. F.
VAUGHN, W. K.
- The effects on long term estrogen on hysterectamized women.
Am. J. Obst. Gyn. 118 (1974) 778
- BURKARD, H.
- Gleichzeitige und gleichartige Geschwulstbildung in der linken Brustdrüse bei Zwillingschwestern.
Dt. Ztschr. f. Chir. 169 (1922) 166
- CADY, B.
- Familial bilateral cancer of the breast.
Ann. Surg. 172 (1970) 264
-

-
- CHORLTON, S. H. Breast cancer in families:
In: New South Wales State Cancer Council
Publication No. 13, p. 6
Australasian Publishing Co. Sydney (1966)
- CLAYSON, D. B. Tumors induced by hormones without added
carcinogenic stimuli.
In: Chemical carcinogenesis.
J. and A. Churchill, London (1970)
- CLEMENS, J. A.
WELSCH, C. W.
METTES, J. Effect of hypothalamic lesions on incidence and
growth of mammary tumours in carcinogen treated
rats, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 127 (1968) 969
- COLE, P.
Mac MAHON, B. Hypothesis: Oestrogen fractions during early
reproductive life in the etiology of breast cancer.
Lancet 1 (1969) 604
- CORDON, A. L.
JAMES, D. C. O. HL-A and carcinoma of the breast.
Lancet 2 (1973) 565
- CRAIG, T. J.
COMSTOCK, G. W.
GEISER, P. B. Epidemiologic comparison of breast cancer patients
with early and late onset of malignancy and general
population controls.
J. Natl. Cancer Inst. 53 (1974) 1577
- DALLENBACH-HELLWEG, G.
DALLENBACH, F. D. Besteht ein morphologisch faßbarer Zusammenhang
zwischen Östrogen und Karzinogenese?
70. Tagung der Dtsch. Ges. Gynäk. Hamburg (1970)
- DAMON, A. Host factors in cancer of the breast and uterine cervix
and corpus.
J. Natl. Cancer Inst. 24 (1960) 483
-

-
- | | |
|---|--|
| DAO, T. L. | Ablation therapy for hormone — dependent tumors.
Ann. Rev. Med. 23 (1972) 18 |
| DAUBRESSE, J. C. et al. | Acta gastroenterol. Belg. 40 (1977) 388 |
| DAVIS, H. H.
SIMONS, M.
DAVIS, J. B. | Cystic disease and carcinoma of the breast;
relationship to carcinoma.
Cancer 17 (1964) 957 |
| De WAARD, F.
BANDERS-van HALEWIJN, E. A.
HUTZINGA, J. | The bimodal age distribution of patients with
mammary carcinoma. Evidence for the existence of 2
types of human breast cancer.
Cancer 17 (1964) 141 |
| De WAARD, F.
BANDERS-van HALEWIJN, E. A. | Cross — sectional data on estrogenic smears in a
post-menopausal population.
Cytologica 13 (1969a) 675 |
| De WAARD, F. | The epidemiology of breast cancer:
Review and prospects.
Int. J. Cancer 4 (1969) 577 |
| De WAARD, F.
BANDERS-van HALEWIJN, E. A. | A prospective study in general practice on breast
cancer risk in post-menopausal women.
Int. J. Cancer 14 (1974) 153 |
| DICKEY, R. P.
MINTON, J. P. | L-Dopa effect on prolactin, follicle-stimulating
hormone in women with advanced breast cancer:
a preliminary report.
Am. J. Obst. Gyn. 114 (1972) 267-269 |
| DMYTRYK, E. T. | Familial breast carcinoma.
J. A. M. A. 216 (1971) 1350 |
-

-
- DOLL, R.
MUIR, C. S.
WATERHOUSE, J. A. H. Cancer incidence in five continents.
Vol. II Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York (1970)
- DOLL, R. Cancer in five continents.
Proc. R. Soc. Med. 65 (1972) 49
- DOMSCHKE, W.
LUX, G.
DOMSCHKE, S. Gastric inhibitory action of H₂-antagonists ranitidine
and cimetidine.
Lancet I (1979) 320
- DONEGAN, W. L. Epidemiology of mammary cancer.
In: Cancer of the Breast, by:
J. S. SPRATT, Jr. and W. L. DONEGAN.
W. B. Saunders Co. (1967)
- DUNN, J. E., Jr. Epidemiology and possible identification of high-risk
group that could develop cancer of the breast.
Cancer 23 (1969) 775
- EDELSTYN, G. A.
LYONS, A. R.
WELBOURN, R. B. Thyroid function in patients with mammary cancer.
Lancet 1 (1958) 670
- ESKIN, B. A. Jodine and mammary cancer.
Advanc. exp. med. biol., Vol. 91 (1977) 293-304
- European Breast Cancer Group: Clinical trial of 2-Br-alpha-ergocryptine (OB 154) in
advanced breast cancer.
Europ. J. Cancer 8 (1972) 155-159
- FECHNER, R. E. Breast cancer during oral contra-ceptive therapy.
Cancer 26 (1970) 1204
- FEINLEIB, M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort
study.
J. Natl. Cancer Inst. 41 (1968) 315
-

-
- FRANTZ, A. G.
KLEINBERG, D. L.
NOEL, G. L.
- Studies on prolactin in man.
Rec. Prog. Horm. Res. 28 (1972) 527-590
- FRAUMENI, J. F.
LLOYD, J. W.
SMITH, E. M.
- Cancer mortality among nuns:
role of marital status in etiology of neoplastic disease
in women.
J. Natl. Cancer Inst. 42 (1969) 455
- FRIESEN, H. G.
- In: Prolactin and Carcinogenesis.
Ed.: A. BOYNS and K. GRIFFITHS, Alpha Omega
Alpha, Cardiff, p. 64 (1972)
- FRISCHBIER, J. H.
LOHBECK, H. U.
- Frühdiagnostik des Mammakarzinoms.
Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
- GRAMBRELL, R. D.
MASSEY, F. M.
CASTANEDA, T. A.
BODDIE, A. W.
- Estrogen therapy and breast cancer in postmenopausal
women.
Presented to the Armed Forces District Meeting.
American College of Obstetricians and Gynecologists.
Washington, D. C. 15.-19. Oct. 1978
- GARFINKEL, L.
HAMMOND, E. C.
- Breast cancer and hypertension.
Lancet 2 (1974) 1381
- GOLDENBERG, V. E.
MOTHET, N. K.
WOLFF, M.
- Atypical features in breast carcinoma in patients on
oral contra-ceptives.
Amer. J. Clin. Path. 506 (1968) 635
- GORDON, G. S.
PIOCHI, J.
ROOF, B. S.
- Anti-Fracture Efficacy of longterm estrogen for
osteoporosis.
Clin. Res. 21, Nr. 3 (1973) 733
- GRAY, L. A.
BARNES, M. L.
- Effects of estrogenic therapy of the breast.
South. Med. J. 64 (1971) 835
-

-
- | | |
|--|---|
| GREENBLATT, D. J., et al. | J. A. M. A. 223 (1973) 82 |
| GUTHORN, P. J. | Carcinoma of the male breast.
Milit. Surg. 109 (1951) 110 |
| HAAGENSEN, C. D. | Disease of the Breast.
W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto
(1971) |
| HAAGENSEN, C. D.
BODIAN, C.
HAAGENSEN, D. E. | Breast Carcinoma — Risk and Detection.
W. B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto-
Mexico-City-Sydney-Tokyo (1981) |
| HANDLEY, W. S. | Chronic mastitis and breast cancer:
A familiy history of five sisters.
Br. Med. J. 2 (1938) 113 |
| HARMON, J., et al. | IV. Engl. J. Med. 287 (1972) 936 |
| HAUGE, B. et al. | The Danish Twin Register.
Acta Geneticae et Gemellologiae 17 (1968) 315 |
| HEDLEY, A. J. | Erhöhte Mamma-Ca-Gefahr:
Faktum oder Trugschluß?
Erstreferent zit. in:
Ärztl. Praxis 33, Nr. 10 (1981) 1 |
| HEINONEN, O. P.
SHAPIRO, S.
TUOMINEN, L. | Reserpine use in relation to breast cancer.
Lancet 2 (1974) 675 |
| HENDERSON, B.
POWELL, D.
ROSARIO, I. | An epidemiologic study of breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 53 (1974) 609 |
| HEIZER, W. D.
LEWISON, E. F. | Concordant disease in identical twins.
J. A. M. A. 188 (1964) 217 |
-

- HERTZ, R. The problem of possible effects of oral contraceptives in breast cancer.
Cancer 23 (1969) 1140
- HESTON, W. E. Genetics of mammary cancer.
In Methods in Cancer Research.
Vol. 7, p. 115
Academic Press. New York (1973)
- HILL, M. J. Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast.
GODDARD, P. Lancet 2 (1971) 472
WILLIAMS, R. E. O.
- HIRAYAMA, T. A study of the epidemiology of cancer of the breast.
WYNDER, E. A. The influence of hysterectomy.
Cancer 15 (1962) 28
- HOEFFKEN, W. Röntgenuntersuchung der Brust.
LANYI, M. G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)
- HOOVER, R. Menopausal estrogens and breast cancer.
GRAY, L. A. N. Engl. J. Med. 295 (1976) 401
COLE, P.
Mac MAHON, B.
- HUMPHREY, L. J. Relationship of thyroid disease to breast disease.
SWERDLOW, M. Cancer 17 (1964) 1170
- IZSAK, F. G. Cancer of the breast in an adoles-cent girl.
MAULDIN, W. P. Harefuah 75 (1968) 464
- JACOBSEN, O. Heredity in Breast Cancer. A Genetic and Clinical
Study of Two Hundred Probands.
Nyt Nordisk Forlag, Copenhagen (1946)
-

-
- JARVIK, L. F.
FALEK, A. Comparative Data on cancer in aging twins.
Cancer 15 (1962) 1009
- JENSEN, E. V.
SOMBRE, de, E. R.
JUNGBLUT, P. W. Estrogen receptors in hormone responsive tissues and tumors.
In: WISSLER, DAO, WOOD.
Endogenous Factors Influencing
Host-Tumors Balance.
Univ. Chicago Press, p. 15 (1967)
- JOHNSTON, F. E. Control of age at menarche.
Human Biology 46 (1974) 159
- JUSSAWALA, D. J.
DESHPANDE, V. A.
HAENSZEL, W.
NATEKAR, M. V. Differences observed in the site incidence of cancer
between the Parsi community and the total population
of Greater Bombay.
A critical appraisal.
Br. J. Cancer 24 (1970) 56
- KAPLAND, S. D.
ACHESON, R. M. A single etiological hypothesis for breast cancer?
J. Cron, Dis. 19 (1966) 1221
- KAUFMAN, D. W.
SHAPIRO, S.
SLONE, D.
ROSENBERG, R.
HELMRICH, S.
MIETTINEN, O. S.
STOLLEY, P. D.
LEVY, M.
SCHOTTENFELD, D. Diazepam and the Risk of Breast Cancer.
The Lancet I (1982) 537-539
- KIM, U.
FURTH, J. Relation of mammary tumours to mammatropes. 1.
Induction of mammary tumours in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 103 (1960) 640
-

-
- KIRSCHNER, M. A.
COHEN, F. B.
RYAN, C. Androgen-estrogen production rates in
 postmenopausal women with breast cancer.
 Cancer Research 38 (1978) 4029
- KIRSCHSTEIN, R. L.
RABSON, A. S.
RUSTEN, G. W. Infiltrating duct carcinoma of the mammary gland of
 a rhesus monkey after administration of an oral
 contraceptive: A preliminary report.
 J. Natl. Cancer Inst. 48 (1972) 551
- KLAIBERS, M. S.
GRUENSTEIN, M.
MERANZE, D. R.
SHIMKIN, M. B. Influence of hypothalamic lesions on induction and
 growth of mammary cancer in Sprague Dawley rats
 receiving DMBA.
 Cancer Res. 29 (1969) 999
- KNUDSON, A. G.
STRONG, L. C.
ANDERSON, D. E. Heredity and cancer in man.
 Prog. Med. Genet. 9 (1973) 113
- LABRAM, C. Concours Med. 87 (1965) 6639
- LANCASTER, H. O. The mortality in Australia from cancers peculiar to
 the female.
 Med. J. Australia 1 (1951)
- LAND, C. E.
NORMAN, J. E. Latent periods of radiogenic cancers occurring among
 Japanese A-bomb survivors. In Late Biological
 Effects of Ionizing Radiation.
 Vol. I. Vienna: International Atomic Energy Agency,
 1, 29, 1978 (IAEA Publication STI/PUB/489)
- LAND, C. E., et al. Breast cancer risk from low-dose exposure to ionizing
 radiation:
 results of parallel analysis of three exposed
 populations of women.
 J. Natl. Cancer Inst. 65 (1980) 353
-

-
- LANE-CLAYPON, J. E. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions.
In: Rep. Min. Health No. 32,
H. M. Stationery Office., London (1926)
- LAURITZEN, C. Östrogene und Karzinom-Risiko.
Diagnostik 12/15 (1979) 295-298
- LEE, Y. N. The ABO blood groups and results of therapeutic oophorectomy for advanced carcinoma of the breast.
Surg. Gynecol. Obstet. 132 (1971) 871
- LEIS, H. P. The pill and the breast.
New York State J. Med. 70 (1970) 2911
- LEIS, H. P., Jr. Multidisciplinary approach to the early diagnosis of breast cancer.
Intern. Surgery 56 (1971 a) 135
- LEIS, H. P., Jr. Selective, elective, prophylactic, contralateral simple mastectomy.
Cancer 28 (1971 b) 956
- LEIS, H. P., Jr. Premalignant Breast Lesions.
In: Symposium on Neoplastic and Reconstructive Problems of the Female Breast.
(Ed. R. SNYDERMAN), C. V. Mosby Co., St. Louis, p. 11 (1973)
- LEIS, H. P., Jr. Management of the Second Breast. Proceedings of the 19th World Congress of the International College of Surgeons (1974).
Lima, Peru (Eds. E. ROCCA, E. SABOGAL, U. ROCCA).
Excerpta Medica. Amsterdam (1975)
-

- LEIS, H. P., Jr.
Prophylactic, Immunologic and Prognostic Factors in Breast Cancer. Proceedings of the 19th World Congress of the International College of Surgeons (1974).
Lima, Peru, (Eds. ROCCA, E. SABOGAL, U. ROCCA).
Excerpta Medica. Amsterdam (1975)
- LESSNER, C.
Concours Med. 87 (1974) 6639
- LEVIN, M. L.
SHÉEHE, P. R.
GRAHAM, S.
Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast.
Amer. J. Publ. Hlth. 54 (1964) 580
- LI, F. P.
FRAUMENI, J. F., Jr.
Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome?
Ann. Intern. Med. 71 (1969 a) 747
- LI, F. P.
FRAUMENI, J. F., Jr.
Rhabdomyosarcoma in children:
Epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome.
J. Natl. Cancer Inst. 43 (1969 b) 1365
- LILIENFELD, A. M.
The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status.
Cancer 9 (1956) 927
- LILIENFELD, A. M.
The epidemiology of breast cancer.
Cancer Res. 23 (1963) 1503
- LILIENFELD, A. M.
LEVIN, M. L.
KESSLER, I. I.
Cancer in the United States.
Harvard University Press.
Cambridge (1972)
- LOWELL, D. M.
MARTINEAN, R. G.
LURIA, S. B.
Carcinoma of the male breast;
report of a case occurring 5 years after radiation therapy of unilateral prepubertal gynecomastia.
Cancer 22 (1969) 585
-

-
- LYNCH, H. T.
KRUSH, A. J.
GUIRGIS, H.
Genetic factors in families with combined
gastrointestinal and breast cancer.
Am. Gastroenterol. 59 (1973 a) 31
- LYNCH, H. T.
KRUSH, A. J.
HARLAN, W. I.
SHARP, E. A.
Association of soft tissue sarcoma, leukemia, and
brain tumors in families affected with breast cancer.
Am. Surg. 39 (1973 b) 199
- Mac KENZIE, I.
Breast cancer following multiple fluoroscopies.
Br. J. Cancer 19 (1951) 1
- MACKLIN, M. T.
An analysis of tumors in monozygous and dizygous
twins: With a report of fifteen unpublished cases.
J. Hered. 31 (1940) 277
- MACKLIN, M. T.
Comparison of the number of breast cancer deaths
observed in relatives of breast cancer patients, and the
number expected on the basis of mortality rates.
J. Natl. Cancer Inst. 22 (1959) 927
- Mac MAHON, B.
LIN, T. M.
LOWE, C. R.
MIRRA, A. P.
RAHNIVAR, B.
SALBER, E. J.
TRICHOPOULOS, D.
VALAORAS, V. G.
YUASA, S.
Lactation and cancer of the breast.
A summary of an international study.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42 (1970) 185
- Mac MAHON, B.
COLE, P.
The ovarian etiology of human breast cancer.
In: Recent results in Cancer Research:
current problems in the epidemiology of cancer and
lymphomas.
(Eds.: GRUNDMAN, E., TULINIUS, H.)
Springer-Verlag, New York (1972)
-

-
- Mac MAHON, B.
COLE, P.
BROWN, J. Etiology of human breast cancer:
a review.
J. Natl. Cancer Inst. 50 (1973) 21
- MALMGREN, R. A. J. Natl. Cancer Inst. 11/6 (1951) 1259
- MARTZ, E.
BENACERRAF, B. Lack of association between carcinome of the breast
and HL-A specificities.
Tissue Antigens 3 (1973) 30
- MATSUNAGA, E. The dimorphism in human normal cerumen.
Ann. Genet. 25 (1962) 273
- Mc GREGOR, D. H., et al. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors
Hiroshima and Nagasaki 1950-1969.
J. Natl. Cancer Inst. 59 (1977) 799
- Mc GUIRE, W. L.
HORWITZ, K. B.
PEARSON, O. H.
SEGALOFF, A. Current status of estrogen and progesterone receptors
in breast cancer.
Cancer 39 (1977) 2934
- MEITES, J.
LU, K. H.
WUTTKE, W. Recent studies in function and control of prolactin
secretion in rats.
Rec. Prog. Horm. Res. 28 (1972) 471
- METTLER, F. A., Jr.
HEMPELMAN, L. H.
DUTTON, A. M. Breast neoplasma in women treated with X-rays for
acute postpartum mastitis.
J. Natl. Cancer Inst. 43 (1969) 803
- MEYER, M. F. Breast feeding in the United States.
Report of a 1966 national survey with comparable
1946 and 1956 data.
Clin. Pediat. 7 (1968) 708
- MEYER, K. K. Radiation induced lymphocyte immune deficiency.
Arch. Surg. 101 (1970) 114
-

-
- MIGNON, M.
VALLOT, T.
BONFILS, S.
- Disgestive Disease Clinic and Inserm U-10.
Lancet 2 (1982) 499
- MOORE, D. H.
CHARNEY, J. C.
KRAMARSKY, B.
LASFARGUES, E. Y.
SARKER, N. H.
BRENNAN, M. J.
BURROWS, J. H.
SIRSAT, S. M.
PAYMASTER, J. C.
VAIDYA, A. B.
- Search for a human breast cancer virus.
Nature 229 (1971) 611
- MOORE, D. H.
- Evidence in favor of the existence of human breast cancer virus.
Cancer Research 34 (1974) 2322
- MORGAN, R. W.
VAKIL, D. V.
CHIPMAN, M. L.
- Breast feeding, family history and breast disease.
Amer. J. Epidemiol. 99 (1974) 117
- MULDER-de JONG, M. T. et al.
- (Ed.): DUKES, M. N. G.
In: MEYER's side effects of drugs,
Vol. 8, Amsterdam, Excerpta Medica (1978) 407
- MÜHLBOCK, O.
BURT, L. M.
- Induction of mammary cancer in mice without the mammary tumour agent by isografts of hypophyses.
Cancer Res. 19 (1959) 402
- MUNFORD, S. A.
LINDER, H.
- Carcinoma of the breast in homologous twins.
Am. J. Cancer 28 (1936) 393
- MYRDEN, J. A.
HILTZ, J. E.
- Breast cancer following multiple fluoroscopies during artificial pneumothorax of pulmonary tuberculosis.
Can. Med. Assoc. J. 100 (1969) 1032
-

-
- NACHTIGALL, L. The NACHTIGALL-report.
G. P. Putnam's Sons. N. Y. (1977)
- NANDI, S. Transmission of the mammary tumor virus by the GR
HELMICH, C. mouse strain.
II. Genetic studies.
J. Natl. Cancer Inst. 52 (1974) 1567
- NEWELL, G. R. ABO blood groups and cancer.
GORDON, J. E. J. Natl. Cancer Inst. 52 (1974) 1425
MONLEZUN, A. P.
HORWITZ, J. S.
- NIELSEN, A. Twin studies in the Danish Cancer
CLEMMESSEN, J. Registry, 1941-1955.
Br. J. Cancer 11 (1957) 22
- OLIVER, C. P. Studies on human cancer families.
Ann. N. Y. Sci. 71 (1958) 1198
- OLSSON, H. Relation between age of mothers with breast cancer
BRANDT, L. and sex of their children.
Brit. Med. J. II (1980) 1029-1031
- ORESTI, G., et al. Am. J. Cardiol. 28 (1971) 74
- ORY, H. W. Family Planning Perspectives:
Vol. 14, No. 4 (1982) 182-184
- PAPADRIANOS, E. Cancer of the breast as a familial disease.
HAAGENSEN, C. D. Ann. Surg. 165 (1967) 10
COCLEY, E.
- PAPAIOANNOU, A. N. Etiologic Factors in cancer of the breast.
Surg. Gynec. and Obst. 138 (1974) 257
-

-
- PATEL, R.
HABAL, M. B.
WILSON, R. E.
BIRTCH, A. G.
MOORE, F. D.
- Histocompatibility (HL-A) antigens and cancer of the breast. Association with antigen HL-A7.
Am. J. Surg. 124 (1972) 31
- PAYMASTER, J. C.
GANGADHARAN, P.
- Cancer in the Parsi community of Bombay.
Int. J. Cancer 5 (1970) 426
- PAYMASTER, J. C.
GANGADHARAN, P.
- Epidemiology of breast cancer in India.
J. Natl. Cancer Inst. 48 (1972) 1021
- PAYMASTER, J. C.
GANGADHARAN, P.
- Some observations on the epidemiology of cancer of the breast in women of western India.
Int. J. Cancer 10 (1972) 443
- PEARSON, O. H.
RAY, B. S.
HARROLD, C. C.
- Hypophysectomy in treatment of advanced cancer.
Trans. Assoc. Am. Physicans 68 (1955) 101-111
- PEARSON, O. H.
RAY, B. S.
- Results of hypophysectomy in the treatment of metastatic mammary carcinoma.
Cancer 12 (1959) 85-91
- PEARSON, O. H.
MURRAY, R. L. M.
MOZAFFORIAN, G.
DENSKY, S.
- Prolactin and carcinogenesis.
In: A. R. BOYS, K. GRIFFITHS (Eds.):
Prolactin and experimental breast cancer.
Alpha Omega Publishing Company, p. 154 (1972)
- PELNER, L.
- Host-tumor antagonism.
XVII: Trauma and Cancer.
J. Amer. Ger. Soc. 9 (1961) 58-76
-

- PENROSE, L. S.
Mac KENZIE, H. J.
KARN, M. N. A genetical study of human mammary cancer.
Br. J. Cancer, 2 (1948) 168
- PETRAKIS, N. L. Cerumen genetics and human breast cancer.
Science 173 (1971) 347
- PHILLIPS, R. B. Identical cancers in identical twins.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 13 (1939) 209
- PRECHTEL, K. Präkanzeröse Veränderungen der Mamma.
In: BOHMERT, H.: Brustkrebs und
Brustrekonstruktion.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1982)
- PREEOE, P. E. et al. Importance of mastalgie in operable breast cancer.
Brit. Med. J. 284 (1982) 1299-1300
- RAMAZZINI, B. (1713) Diseases of workers. The Latin text of 1713,
translated by W. C. WRIGHT. New York, Hafner
191 (1964)
- RAI, S.
SARONWALA, K. C.
MITTAL, P. K.
ARORA, S. ABO blood group distribution in carcinoma breast.
Indian J. Cancer 7 (1970) 135
- RAVNIHAR, B.
Mac MAHON, B.
LINDTNER, J. Epidemiologic features of breast cancer in Slovenia,
1965-1967.
Eur. J. Cancer 7 (1971) 295
- REID, D. M. et al. Br. Med. J. 285 (1982) 1083
-

-
- Royal College of General Practitioners.
Oral contraceptives and health:
an interim report.
Pitman Medical, London (1974) 98
- SALBER, E. J.
TRICHOPOULOS, D.
Mac MAHON, B.
Lactation and reproductive histories of breast cancer
patienta in Boston, 1965-1966.
J. Nat. Cancer Inst. 43 (1963) 1013
- SALIH, H.
FLAX, H.
BRANDER, W.
HOBBS, J. R.
Prolactin dependence in human breast cancers.
Lancet 2 (1972) 1103
- SARKAR, N.
MOORE, D.
On the possibility of a human breast cancer virus.
Nature 236 (1972) 103
- SCHLIERF, G. et al.
Risikofaktoren.
Präventive Medizin in der täglichen Praxis.
Dt. Ärzte-Verlag GmbH, Köln, (1980) 124-125
- SCHLOM, J.
SPIEGELMAN, S.
Breast cancer: molecular basis for a viral etiology.
New York State J. Med. 74 (1974) 1373
- SCHOENTAL, R.
Are rauwolfia alkaloids carcinogenic?
Lancet 2 (1974) 1571
- SCHÜTTENFELD, D.
LILIENFELD, A. M.
DIAMOND, H.
Some observations on the epidemiology of breast
cancer among males.
Am. J. Public Health 53 (1963) 890
- SCHULZ, K. D.
CZYGAN, P. J.
del POZO, E.
FRIESEN, H. G.
Varying response of human metastasizing breast
cancer of the treatment with 2-Br-ergocryptine (OB
154).
Case report.
In: PASTEELS, J. L., C. ROBYN (Eds.):
Human prolactin.
Amsterdam Excerpta Medica, p. 268 (1973) 271
-

-
- SEGI, M.
KURIHARA, M.
MATSUYAMA, T. Cancer mortality in Japan (1899-1962). Dept. Public.
Health.
Tohoku Univ. School of Medicine, Sendai, Japan
(1965)
- SEGI, M. Age — adjusted Death Rates for Cancer for Selected
Sites (A-Classification) in 40 Countries in 1976, SEGI
Institute of Cancer Edpidemiology.
Nagoya (1981)
- SEIDMAN, H. Cancer of the Breast: Statistical and Epidemiological
Data.
American Cancer Society (1972)
- SERROU, B.
DUBOIS, J. B.
POURQUIER, H.
ROMIEU, C. Immundepression in Multiple Primary Malignant
Tumors (Ed. I. SEVERI).
Perugia University Medical School
Press, Monteluce, Italy (1974)
- SHAPIRO, S.
STRAX, P.
VENET, L. The search for risk factors in breast cancer.
Amer. J. Publ. Hlth. 58 (1968) 820
- SMITH, B. C. Bilateral carcinoma of the breast in living mother and
daughter: A report of cases.
Arch. Surg. 97 (1968) 590
- SMITHERS, D. W. Familiy histories of 459 patienta with cancer of the
breast.
Br. J. Cancer 2 (1948) 163
- STASZEWSKI, J.
HAENSZEL, W. Cancer mortality among the Polishborn in the United
States.
J. Natl. Cancer Inst. 35 (1965) 291
- STASZEWSKI, J. Age and menarche and breast cancer.
J. Natl. Cancer Inst. 47 (1971) 935
-

-
- STAVRAKY, K.
EMMONS, S. Breast cancer in premenopausal and postmenopausal women.
J. Natl. Cancer Inst. 53 (1974) 647
- STEPHENS, F. E.
GARDNER, E. J.
WOOLF, C. M. A recheck of Kindred 107, which has shown a high frequency of breast cancer.
Cancer 11 (1958) 967
- STEWART, H. L.
DUNHAM, L. J.
CASPER, J. Epidemiology of cancers of uterine cervix and corpus, breast and ovary in Israel and New York City.
J. Natl. Cancer Inst. 37 (1966) 1
- STJERNSWARD, J.
JOUNDAL, M.
VASNSKY, F. Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood, induced by irradiation for mammary carcinoma.
Lancet I (1972) 352
- STOLL, B. A. Breast cancer and brain catecholamines. A hypothesis.
Lancet I (1972) 431
- STOLL, B. A. Risk Factors in Breast Cancer.
W. Heinemann Medical Books Ltd. London (1976)
- STOLL, P. Krebsvorsorgeuntersuchungen bei der Frau. FdM-Tabellen für die Praxis.
Fortschr. Med. 92 (1974) 369
- STOLL, P. et al. Gynäkologische Erkrankungen im Klimakterium und im Senium.
Dtsch. Ärzte-Verlag, Köln (1977)
- TAKASUGI, M.
TERASAKI, P. I.
HENDERSON, B.
MICKEY, M. R.
MENCK, H.
THOMPSON, R. W. HL-A antigens in solid tumors.
Cancer Res. 33 (1973) 648
-

- THOMSEN, K.
TRAMS, G. Aktuelle Probleme des Mammarkarzinoms.
Enke-Verlag (1981)
- TINDAL, J. S.
KNAGGS, G. S. Pathways in the forebrain of the rabbit concerned
with the release of prolactin.
J. Endoc. 52 (1972) 253
- TOKUHATA, G. K. Morbidity and mortality among offspring of breast
cancer mothers.
Amer. J. Epidemiol. 89 (1969) 139
- TORTI, R. A. ABO blood groups and Rh antigens in patients with
carcinoma of the breast.
Med. Times 91 (1963) 1167
- TOSSI, S.
CAGNOLI, M. Lancet 17 (1982) 160
- TRAMS, G.
MAASS, H. Specific binding of estradiol and dihydrotestosterone
in human mammary cancer.
Cancer Res. 37 (1977) 258
- TRICHOPOULOS, D.
Mac MAHON, B. The Menopause and breast cancer risk.
J. Natl. Cancer Inst. 48 (1972) 605
COLE, P.
- UFER, J. Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin-New York (1972)
- VAIDYA, A. B.
BLACK, M. M. Homology between human breast tumour
RNA and mouse mammary tumour virus
genome. Nature 249 (1974) 565
DION, A. S.
MOORE, D. H.
-

-
- VALAORAS, V. G.
Mac MAHON, B.
Lactation and reproductive histories of breast cancer patients in greater Athens.
Int. J. Cancer 4 (1969) 350
- VESSEY, M. P.
DOLL, R.
SUTTON, P. M.
Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease.
Cancer 28 (1971) 1395
- VESSEY, M. P.
DOLL, R.
SUTTON, P. M.
Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study.
Brit. Med. J. 3 (1972) 719
- VESSEY, M. P.
DOLL, P.
JONES, K.
Oral contraceptives and Breast Cancer.
Lancet I (1975) 941
- VOGEL, F.
ABO blood groups and disease.
Am. J. Hum. Gen. 22 (1970) 464
- VÖLKER, W.
KANNENGIESSER, U.
MAJEWSKI, A.
VASTERLING, H. W.
Östrogentherapie und Krebs — besteht ein Risiko?
Niedersächsisches Ärzteblatt 2 (1980 a) 64-68
- VÖLKER, W.
KANNENGIESSER, U.
MAJEWSKI, A.
Östrogentherapie und Mammakarzinom.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980 b) 125-132
- WAALER, G. H. M.
Über die Erbllichkeit des Krebses.
Shrifter Utgitt av det Norske Videnskaps-Akademie i Oslo, I. Mat.-Nature, Klasse 2 (abstract by M. GREENWOOD).
Cancer Rev. 7 (1932) 464
- WAGONER, J. K.
CHIAZZE, L.
LLOYD, J. W.
Cancer of the breast at menopausal ages.
Cancer 20 (1967) 354
-

- WAINWRIGHT, J. M. A comparison of conditions associated with breast cancer in Great Britain and America.
Amer. J. Cancer 15 (1931) 2610-2645
- WALFORD, R. L.
SMITH, G. S.
WALTERS, H. Histocompatibility systems and disease states with particular reference to cancer.
Transplant. Rev. 7 (1971) 78
- WANEBO, C. K.
JOHNSON, K. G.
SATO, K.
THORSLUNG, T. W. Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.
N. Engl. J. Med. 279 (1968) 667
- WASSINK, W. F. Cancer et hérédité.
Genetica 17 (103) 1935
- WILSON, R. The Role of Estrogen and Progesterone in Breast- and Genital Cancer.
J. Am. Med. Ass. 182 (1962) 327
- WOOD, D. A.
DARLING, H. H. A cancer family manifesting multiple occurrences of bilateral carcinoma of the breast.
Cancer Res. 3 (1943) 509
- WOODS, K. L. et al. Brit. Med. J. No. 6237 (1980) 419-421
- WOOLF, C. M.
GARDNER, E. J. The familial distribution of breast cancer in a Utah kindred.
Cancer 4 (1951) 515
- WOOLF, C. M. Investigations on genetic aspects of carcinoma of the stomach and breast.
Univ. Calif. Publ. Health 2 (1955) 265
-

- WYNDER, E. L.
BROSS, I. J.
HIRAYAMA, T.
- A study of the epidemiology of cancer of the breast.
Cancer 13 (1960) 559
- WYNDER, E. L.
Mac CORNACK, F. A.
STELLMAN, S. D.
- The epidemiology of breast cancer in 785 United
States Caucasian women.
Cancer 41 (1978) 2341
- YUASA, S.
Mac MAHON, B.
- Lactation and reproductive histories of breast cancer
patients in Tokyo, Japan.
Bull. Wld. Hlth. Org. 42 (1970) 195
- ZIPPIN, C.
PETRAKIS, N. L.
- Identification of high risk groups in breast cancer.
Cancer 28 (1971) 1385
-

Wuppertal, im November 1983

Lebenslauf

Bin am 23. 7. 1950 als ältester Sohn von 4 Kindern der Eheleute Stefan Tymiec und seiner Frau Aurelia, geb. Milkus, in Groß Steinort, Krs. Angerburg (Ostpreußen) geboren.

Schulbildung und Studium

- 1957 - 1958 Grunds Schulbesuch in Groß Steinort.
- 1958 - 1968 Grundschule sowie Allgemeinbildende Oberschule mit Abitur in Slubice (ehem. Frankfurt/Oder).
- 1968 Übersiedlung mit der ganzen Familie in die „DDR“ nach Eisenhüttenstadt.
- 1969 - 1974 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité).
Abschluß mit ärztlicher Prüfung und Approbation zum Arzt.

Beruflicher Werdegang

- 1968 - 1969 Hilfskrankenpfleger in der Chirurgischen Klinik des Bezirkskrankenhauses Frankfurt/Oder.
- 1974 - 1976 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Berlin-Köpenick.
- 1976 - 1978 Unterbrechung der beruflichen Weiterbildung durch politische Haft in der „DDR“.
- 1978 - 1979 Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Remscheid-Lennep
- 1979 - 1980 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung der Städt. Krankenanstalten Remscheid-Lennep.
- 1980 Assistenzarzt in der Kinderklinik der Städt. Kliniken Wuppertal-Barmen.
- Seit Dezember 1980 niedergelassener Allgemeinarzt in Wuppertal-Elberfeld.

